

固形がんに対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の確立に
関する研究

分担研究者 豊嶋崇徳 岡山大学医学部附属病院第二内科

研究要旨

胸腺が GVHD 発症および寛容導入に関することが明らかになった。

A. 研究目的

骨髄非破壊的前処置を用いた移植法においても、依然としてGVHDが生命予後に関する危険因子であることが明らかにされつつあり、その克服が急務である。GVHDの病態生理の理解を深めるとともに、その有効な予防法、および治療法の開発が本研究の目的である。

B. 研究方法

CD4依存性マウス骨髄移植(BMT)モデルにおいて胸腺の抗原提示細胞にMHC class IIを発現しないキメラマウスを作製した。この際の抗原提示細胞として、自己、あるいは同種細胞を用いて比較検討した。

C. 研究結果

胸腺の自己抗原提示細胞にMHC class IIを発現しないキメラマウスでは胸腺のnegative selectionに欠陥があり、自己応答性CD4⁺T細胞が出現した。これにより、自己免疫疾患が発症したが、病理組織学的に急性GVHDであることが判明した。このGVHDの発症は胸腺摘出により抑制された。以上

より、胸腺不全がGVHD発症の原因になりうること、自己抗原に対してもGVHDが発症しうることが示された。次に、胸腺の皮質に対して抗原提示細胞がアロであるキメラを作製し、negative selectionに欠陥がある場合にGVHDが発症しうるかどうか検討した。胸腺抗原提示細胞がアロ抗原を発現している場合、造血幹細胞より胸腺依存性に分化してくるアロ応答性T細胞は胸腺内で除去され、免疫寛容が導入されGVHDは発症しない。この抗原提示細胞がMHC class IIを発現していない場合にはアロ応答性T細胞が産生され、GVHDが起きることが明らかになった。これらの結果から胸腺の抗原提示細胞のアロ抗原提示能がT細胞除去骨髄移植時の寛容導入に重要であることが判明した。（倫理面への配慮）当大学動物実験施設ガイドラインを遵守した。

D. 考察

胸腺のGVHD発症における意義はいままで明らかでなかったが、本研究により胸腺がGVHD発症に重要な因子であることが判明し

た。また従来GVHDの発症には(1)末梢性T細胞の移植片への混入、(2)ホストはドナーからみてアロであること、(3)ホストが免疫抑制状態にあること、と3原則が必要とされたが、本研究から、(1)T細胞除去骨髄からも発症しうる、(2)自己抗原に対しても発症しうる、ことが示され、従来の概念を覆すものである。またGVHDと自己免疫疾患の類似性も示された。胸腺抗原提示細胞の就職は有効なGVHD予防法になりうる可能性も示された。

E. 結論

胸腺のGVHD発症および寛容導入における役割が示された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Reddy P, Teshima T, et al: Pretreatment of donors with interleukin-18 attenuates acute graft-versus-host disease via STAT6 and preserves graft-versus-leukemia effects. *Blood* 2003; 101:2877-2885.
2. Ferrara JLM, Teshima T: Reply to "Is alloantigen expression by host epithelium required for acute graft-versus-host disease?" . . . *Nature Med* 2003; 9: 151-169.
3. Ichiba T, Teshima T, et al: Early changes in gene expression profiles of hepatic GVHD uncovered by oligonucleotide microarrays. *Blood* 2003;102: 763-771.
4. Teshima T, Reddy P, et al: Impaired thymic negative selection causes autoimmune graft-versus-host disease. *Blood* 2003; 102: 429-435.
5. Duffner U, Lu B, Hildebrandt GC, Teshima T, et al: Role of CXCR3 induced donor T-cell migration in acute GVHD. *Exp Hematol* 2003; 31: 897-902.
6. Clouthier SG, Cooke KR, Teshima T, et al: Repifermin reduces the severity of graft-versus-host disease while preserving a graft-versus-leukemia effect. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 592-603.
7. Ferrara JLM, Cooke KR, Teshima T: The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 2003, 78: 181-187.
8. Teshima T, Ferrara JLM: Pathogenesis of acute and chronic graft-versus-host disease. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation-Third Edition*, Edited by Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P, Brenner M. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom pp 227-236; 2004.

2. 学会発表

1. Teshima T: Challenging the current paradigms of graft-versus-host disease . Unzen International Workshop on Immunoregulation and Autoimmunity 2003. Mar 14-16, 2003, Unzen, Japan
2. Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van Kaer L, Tanimoto M, Teshima T: Host NKT cells promote Th2 polarization of donor T cells and regulate acute GVHD after experimental BMT via a STAT6 dependent mechanism. 45th Annual Meeting of The American Society of Hematology. Dec 6-9, 2003, San Diego, USA
3. Teshima T: Clinical management of GVHD in NST -Current art and issue in Japan. 1st International Workshop of

Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation. Feb 20-22 2004, Atami, Japan.

4. 豊嶋崇徳、谷本光音. GVHD発症3原則の検討. 第102回岡山医学会総会. 2003年6月7日. 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Teshima T, Cooke K, Ferrara JLM: "Compositions and Methods Related to Graft-Versus-Host Disease" アメリカ合衆国特許申請中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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

進行期腎細胞癌に対する骨髄非破壊的同種さい帯血移植

分担研究者 中尾 眞二 金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 教授

研究要旨

多発性転移を伴う進行期腎細胞癌の一部の患者に、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植が奏効することが報告されてきた。しかし、血縁ドナーからの移植に限定されていたため、患者の多くは移植を受けることができなかった。最近、成人の血液悪性疾患患者を対象に、非血縁者のさい帯血を用いた骨髄非破壊的移植法が開発された。腎細胞癌患者に対しても、血縁ドナーからの移植と同様の抗腫瘍効果が誘導できるか否かを検討するため、リンパ節および骨、静脈内、肺に多発性転移を伴う進行期腎細胞癌患者（69歳・男性）に骨髄非破壊的同種さい帯血移植を行った。移植後の好中球の回復は速やかで、移植27日目に完全ドナーキメラ化した。II度急性GVHDを発症したが、ステロイドを含む免疫抑制療法により軽快した。移植後一貫してstable diseaseを維持していたが、カリニ肺炎・多剤耐性緑膿菌による肺炎を合併し、移植146日目に死亡した。今回の検討から、骨髄非破壊的同種さい帯血移植は、進行期腎細胞癌に対しても有望な治療となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

腎細胞癌は化学療法抵抗性であるものの、一部の症例は免疫療法に反応することから、様々な免疫療法が試みられてきた。ところが、有効性が最も高いインターフェロンやインターロイキン2でさえ、有効率は10-20%程度と低い。特に、このような治療が奏効しない多発性の転移を伴う進行期例に対しては、有効な治療法はなかった。2000年、アメリカ国立衛生研究所のChildsらは、血液悪性疾患に対して行われてきた血縁者間の骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植が進行期の腎細胞癌に対しても有効であることを報告(N Engl J Med 2000)し、注

目を集めた。しかし、このような骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は、従来、HLA一致の血縁ドナーからの移植に限定されていた。HLA一致の血縁ドナーが見いだせる患者の割合は約30%に過ぎないため、患者の多くは移植を受けることができなかった。

最近の研究から、非血縁者の骨髄やさい帯血を用いても、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植が可能であることがわかってきた。ミネソタ大学のBarkerら(Blood 2003)は、成人の血液悪性疾患患者を対象として、フルダラビン・シクロホスファミドに低用量の放射線照射を組み合わせた骨髄非破壊

的前処置後に、非血縁者のさい帯血を移植する方法を開発した。この方法を用いれば、血縁ドナーがいない患者の多くに、同種移植の機会をもたらすことができる。さらに、さい帯血は採取後冷凍保存されているため、さい帯血バンクを通じて適合したさい帯血が見つければ、比較的短期間で移植を実施できるという利点もある。固形腫瘍患者に関しても、同様の方法によって骨髄非破壊的前処置後にさい帯血を移植すれば、血縁ドナーからの末梢血幹細胞を移植した場合と同様の抗腫瘍効果を誘導できる可能性がある。そこで、進行期腎細胞癌患者を対象に、骨髄非破壊的前治療を用いた同種さい帯血移植を行い、安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

対象患者は69歳・男性。平成14年10月、リンパ節および骨、静脈内腫瘍血栓を伴う左腎細胞癌(clear cell type)と診断された。左腎の摘出術ののち、インターフェロン α ・インターロイキン2による免疫療法を受けたが、ともに効果はなかった。転移性病変は徐々に増大し、新たに多発性肺転移も出現。平成15年8月の時点で、無治療で経過をみた場合、良好な quality of life (QOL)を保てるのは2か月程度、余命は4か月程度と予想された。文書による informed consent を取得したのち、非血縁者のさい帯血を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の施行を目的として、平成15年9月に金沢大学医学部附属病院に入院し

た。本治療実施計画に関して金沢大学医学部内倫理委員会での審査を受け、承認された。

移植前処置は、Barker らの報告にのっとり、フルダラビン 200 mg/m² およびシクロホスファミド 50 mg/kg に 2 Gy の全身放射線照射を加える方法で行った。拒絶および GVHD 予防は、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを組み合わせで行った。

移植に用いるさい帯血は、日本さい帯血バンクネットワーク

(<http://www.j-cord.gr.jp/ja/>) を通じて入手した。さい帯血は、移植直前に 37°C の恒温槽を用いて急速解凍し、その後速やかに輸注した。解凍後のさい帯血細胞の生細胞比率はトリパンブルー染色法により測定した。

移植後のキメリズム解析は、ドナーと移植前の患者末梢血単核球、移植後の患者末梢血 T 細胞および顆粒球より DNA を抽出し、個人識別に関わる VNTR 領域 (MCT118、YNZ22、vWF) を PCR 法で増幅して行った。

C. 研究結果

平成16年9月、フルダラビン・シクロホスファミド・低用量放射線照射による前処置ののち、さい帯血移植を施行した。患者・さい帯血の血液型はそれぞれ B(RhD+)・A(RhD+)。HLA は表現型・DNA 型ともに完全一致であった。輸注細胞数は 1.4×10^7 /患者体重 kg、さい帯血保存時からの収率は 73%。さい帯血解凍直後の細胞の生細胞比率は 99%であった。患者体重 kg あたり

の CD34 陽性細胞数・CFU-GM はそれぞれ、 $2.9 \times 10^4 \cdot 1.6 \times 10^3$ 。移植後の好中球回復は速やかで、移植後 15 日目に $500/\mu\text{l}$ を超えた。移植後 13 日目・20 日目・27 日目にキメリズム解析を行ったところ、ドナー細胞の割合は T 細胞で 63%・53%・100%、顆粒球では 17%・40%・100%と、ドナー造血の生着は良好であった。移植後 88 日目の解析でも、T 細胞・顆粒球ともに完全ドナー型を維持していた。一方、血小板数 $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上・網状赤血球数 $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上には、それぞれ移植から 69 日・94 日を要した。移植 26 日後、皮膚・腸管に II 度の急性 GVHD を発症したが、プレドニゾンおよびシクロスポリンにより軽快した。ところが、移植 114 日後にカリニ肺炎を合併し、さらに多剤耐性緑膿菌による肺炎を併発。これにより、移植 146 日目に死亡した。抗腫瘍効果に関しては、移植後転移巣の増大はなく、一貫して stable disease の状態が維持された。

D. 考察

骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植では、患者がドナーの血液細胞を受け入れるために必要最小限の抗がん剤投与・放射線照射しか行わないため、移植にともなう臓器毒性が少ない。このため、本例のように従来は同種移植の適応外と考えられていた高齢の患者や臓器障害を有する患者に対しても施行できる。骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植は、血液悪性疾患だけでなく、腎細胞癌をはじめ一部の固形腫瘍例の中にも有

効例が報告されている。Childs らの報告によると、肺やリンパ節、肝などに転移を伴う難治性腎細胞癌の 19 例に血縁ドナーからの骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植が行われ、このうち 3 例に完全寛解、7 例に部分寛解が得られた。この抗腫瘍効果は、ドナー由来の T リンパ球が、腎細胞癌を攻撃したために起こったと考えられる。

最近、成人の血液悪性疾患患者を対象に、骨髄非破壊的前処置後に非血縁者のさい帯血を輸注する移植法（骨髄非破壊的同種さい帯血移植）が開発され、国内外で成果が報告されている。もともとさい帯血移植の対象は小児患者が中心であった。さい帯血中に含まれている造血細胞は、骨髄や末梢血中の造血細胞よりも高い増殖能を有している。そのため、骨髄移植や末梢血幹細胞移植の約 10 分の 1 程度の細胞数でも移植が可能である。このことが、成人に対するさい帯血移植を成立させている背景にあると思われる。さらに、さい帯血移植では致死的 GVHD が起こりにくいため、HLA I 座または 2 座不一致のさい帯血を用いても、安全に移植が行えるという利点がある。

Barker らは、HLA I-2 座不一致移植 20 例を含む血液悪性疾患 22 例を対象に、骨髄非破壊的同種さい帯血移植を施行した。いずれも長期生存が期待できない治療抵抗例であったにも関わらず、22 名中 94% の患者に生着が得られ、1 年生存率 39%、GVHD の発症頻度もわずか 9% という優れた成績であった。

骨髄非破壊的同種さい帯血移植が固形腫瘍患者に対しても有用か否かに関しては

よくわかっていない。文献的に検索したかぎり、平成16年3月の時点で同様の報告はなかった。今回の検討から、腎細胞癌患者に対しても、骨髄非破壊的同種さい帯血移植によって安定したドナー型造血が得られる可能性が示唆された。さらに、本例では少なくとも移植後4ヶ月以上 stable disease の状態が維持できたことから、さい帯血移植後に graft-versus-tumor 効果が誘導された可能性も考えられる。一方、本例でみられたようにさい帯血移植後は造血回復が遅く、免疫不全状態が遷延化しやすい傾向にある。今後は症例を蓄積するとともに、日和見感染症や免疫不全に対する予防法・治療法の開発も必要と考えられた。

E. 結論

骨髄非破壊的同種さい帯血移植は、進行期腎細胞癌に対して有望な治療法となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura Y, Ueda M, Takami A, Shiobara S, Nakao S, Hess AD. Enhancement of cyclosporin A-induced autoLogous graft-versus-host disease after peripheral blood stem cell transplantation by utilizing selected CD34(+) cells. Bone Marrow

Transplant. 2003 Oct;32(8):785-90.

2. Chuhjo T, Yachie A, Kanegane H, Kimura H, Shiobara S, Nakao S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lymphoproliferative disorder simultaneously affecting both B and T cells after allogeneic bone marrow transplantation. Am J Hematol. 2003 Apr;72(4):255-8.
3. Takami A, Namiki M, Koshida K, Asakura H, Nakao S Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect. Haematologica. 2004 Mar;89(3):372-4.

2. 学会発表

1. Akiyoshi Takami, Chiharu Sugimori, Xingmin Feng, Honbo Wang, Yoshiki Akatsuka, Kiyotaka Kuzushima, Shintaro Shiobara, Shinji Nakao: Identification of HLA-A*2402-Restricted Polymorphic Peptides Derived from CD62L that May Mediate Graft-Versus-Leukemia Effect. The American Society of Hematology 45th Annual Meeting and Exposition. December 6-9, 2003. San Diego, California California

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

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, Otsuka T, <u>Harada M.</u>	Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castlemans disease.	Br J Haematol	120	471-477	2003
Takagi N, Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Hiraki A, Shibayama T, Segawa Y, Kamei H, Kiraki S, Tanimoto M, <u>Harada M.</u>	Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: A phase II study.	Anticancer Res	23	557-560	2003
Sezaki N, Ishimaru F, Takata M, Tabayashi T, Nakase K, Kozuka T, Fujii K, Nakayama H, Teshima T, <u>Harada M.</u> Tanimoto M.	Overexpression of the dominant-negative isoform of Ikaros confers resistance to dexamethasone-induced and anti-IgM-induced apoptosis.	Br J Haematol	121	165-169	2003

<p>Fujii K, Ishimaru F, Nakase K, Tabayashi T, Kozuka T, Naoki K, Miyahara M, Toki H, KitajimaK, <u>Harada M.</u> Tanimoto M.</p>	<p>Overexpression of short isoforms of Helios in patients with adult T-cell leukaemia/lymphoma.</p>	<p>Br J Haematol</p>	<p>120</p>	<p>986-989</p>	<p>2003</p>
<p>Kozuka T, Ishimaru F, Fujii K, Masuda K, Kaneda K, Imai T, Fujii N, Ishikura H, Kongo S, Watanabe T, Shinagawa K, Ikeda K, Niiya K, <u>Harada M.</u> Tanimoto M.</p>	<p>Plasma stromal cell-derived factor-1 during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization.</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>	<p>31</p>	<p>651-654</p>	<p>2003</p>
<p>Yamamoto K, Ishiai M, Matsushita N, Arakawa H, Lamerdin JE, Buerstedde JM, Tanimoto M, <u>Harada M.</u> Thompson LH, Takata M.</p>	<p>Fanconi anemia FANCG protein in mitigating radiation-and enzyme-induced DNA double-strand breaks by homologous recombination in vertebrate cells.</p>	<p>Molecellar and Cellular Biology</p>	<p>23</p>	<p>5421-5430</p>	<p>2003</p>

<p>Yamasaki M, Henzan H, Ohno Y, Yamanaka T, Iino T, Itou Y, Kuroiwa M, Maeda M, Kawano N, Kinukawa N, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Inaga S, Hayashi S, Taniguchi S, Shibuya T, Gondo H, Otuska T, <u>Harada M.</u> for Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group:</p>	<p>Influence of transplanted dose of CD56⁺ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors.</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>	<p>32</p>	<p>505-510</p>	<p>2003</p>
<p>Kiura K, Ueoka H, Sagawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, Takemoto M, Hiraki Y, <u>Harada M.</u> Tanimoto M, for the Okayama Lung Cancer Study Group.</p>	<p>Phase I / II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>British J Cancer</p>	<p>89</p>	<p>795-802</p>	<p>2003</p>

<p>Sagawa Y, Ueoka H, Kiura k, Tabata M, Takigawa N, Hiraki Y, Watanabe Y, Yonei Y, Moritaka T, Hiyama J, Hiraki S, Tanimoto M, <u>Harada M</u> , for the Okayama Lung Cancer Study</p>	<p>Phase I / II study of altred schedule of cisplatin and etoposide administration and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer.</p>	<p>Group: Lung Cancer</p>	<p>41</p>	<p>13-20</p>	<p>2003</p>
<p>Fujii M, Tanimoto Y, Takata M, Takao K, Hamada N, Suwaki T, Kawata N, Takahashi K, <u>Harada M</u>, Tanimoto M.</p>	<p>Association of IgG Fc receptor II with tyrosine kinases in the human basophilic leukemia cell line KU812F.</p>	<p>Allegology International</p>	<p>52</p>	<p>149-154</p>	<p>2003</p>
<p>Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Suefuji H, Suzumiya J, <u>Harada M</u>, Kikuchi M.</p>	<p>Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology Further clarification and classification.</p>	<p>Am J Surg Pathol</p>	<p>27</p>	<p>1-9</p>	<p>2003</p>

<p>Sezaki N, Ishimoru F, Tabayashi T, Kataoka I, Nakase K, Fujii K, Kozuka T, Nakayama H, <u>Harada M</u>, Tanimoto M.</p>	<p>The Type 1 CD10/neutral endopeptidase 24.11 promotor: functional characterization of the 5'-untranslated region.</p>	<p>Br J Haematol</p>	<p>123</p>	<p>177-183</p>	<p>2003</p>
<p>Aoki K, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T, Kamezaki K, Muromoto R, Numata A, Tamiya S, Haro T, Ishikawa F, Takase K, Yamamoto T, Yumioka T, Miyamoto T, Nagafuji K, Gondo H, Nagafuchi S, Nakayama KI, <u>Harada M</u>.</p>	<p>Limitin, an interferon-like cytokine, transduces inhibitory signals on B-cell growth through activation of Tyk2, but not Stat1, followed by induction and nuclear translocation of Daxx.</p>	<p>Exp Hematol</p>	<p>31</p>	<p>1317-1322</p>	<p>2003</p>

<p>Kawano N, Gondo H, Kamimura T, Aoki K, Iino T, Ishikawa F, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Hayashi S, Otsuka T, Kazuyama Y, <u>Harada M.</u></p>	<p>Chronic graft-versus-host disease following varicella-zoster virus infection in allogeneic stem cell transplant recipients.</p>	<p>Int J Hematol</p>	<p>78</p>	<p>370-373</p>	<p>2003</p>
<p>Kato K, Kamesaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Aoki K, Ishikawa F, Takase K, Ariyama H, Matsuda T, Miyamoto T, Nagafuji K, Gondo H, Nakayama K, <u>Harada M.</u></p>	<p>Intracellular signal transduction of interferon on the suppression of haematopoietic progenitor cell growth.</p>	<p>Br J Haematol</p>	<p>123</p>	<p>528-535</p>	<p>2003</p>
<p>Hisano C, Tanaka R, Fujishima H, Ariyama H, Masumoto N, Mitsugi K, Nakano S.</p>	<p>v-Src inhibits detachment-induced apoptosis through constitutive activation of p125FAK in HAG-1 human epithelial cell line.</p>	<p>Cell Biol. Int.</p>	<p>27</p>	<p>415-421</p>	<p>2003</p>

Boudny V, Nakano S.	Src tyrosine kinase but not activated Ras augments sensitivity to taxanes through apoptosis in human adenocarcinoma cells	Anticancer Research	23	7-12,	2003.
Moriyama K, Hayashida K, Shimada M, Nakano S, Fukumaki Y.	Antisense RNAs transcribed from the upstream region of the preC-C promoter of hepatitis B virus	Journal of General Virology	84	1907-1913	2003.
Fujishima H, Kikuchi I, Miyanaga O, Ueda A, Mitsugi K, Harada M Nakano S.	Phase I Study of CPT-11 and Bolus 5-FU/I-Leucovorin in Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Int. J. Clinical Oncology		in press.	2004
Mitsugi K, Nakamura T, Kashiwabara N, Ariyama H, Tanaka R, Baba E, Nakamura M, Harada M, Nakano S.	Protection against methotrexate toxicity by a soybean protein- and omega-3 fatty acid-containing diet: Comparative study with a casein-containing diet	Oncology Reports		in press.	2004,
Miura Y, Ueda M, Takami A, Shiobara S, Nakao S, Hess AD.	Enhancement of cyclosporin A-induced autologous graft-versus-host disease after peripheral blood stem cell transplantation by utilizing selected CD34(+) cells.	Bone Marrow Transplant.	Oct;32(8):	785-90	2003

Chuhjo T, Yachie A, Kanegane H, Kimura H, Shiobara S, Nakao S.	Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lymphoproliferative disorder simultaneously affecting both B and T cells after allogeneic bone marrow transplantation.	Am J Hematol.	Apr;72(4)	255-8.	2003
Takami A, Namiki M, Koshida K, Asakura H, Nakao S.	Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect.	Haematologica	Mar;89(3)	372-4.	2004
Reddy P, <u>Teshima T</u>	Pretreatment of donors with interleukin-18 attenuates acute graft-versus-host disease via STAT6 and preserves graft-versus-leukemia effects.	<i>Blood</i>	101	2877-2885	2003
Ferrara JLM, <u>Teshima T</u>	Reply to "Is alloantigen expression by host epithelium required for acute graft-versus-host disease?"	<i>Nature Med</i>	9: 151	165-169	2003
Ichiba T, <u>Teshima T</u> , et al	Early changes in gene expression profiles of hepatic GVHD uncovered by oligonucleotide microarrays.	<i>Blood</i>	102	763-771	2003
<u>Teshima T</u> , Reddy P, et al	Impaired thymic negative selection causes autoimmune graft-versus-host disease.	<i>Blood</i>	102	429-435	2003

Duffner U, Lu B, Hildebrandt GC, <u>Teshima T</u> , et al	Role of CXCR3 induced donor T-cell migration in acute GVHD.	<i>Exp Hematol</i>	31	897-902	2003
Clouthier SG, Cooke KR, <u>Teshima T</u> , et al	Repifermin reduces the severity of graft-versus-host disease while preserving a graft-versus-leukemia effect.	<i>Biol Blood Marrow Transplant</i>	9	592-603	2003
Ferrara JLM, Cooke KR, <u>Teshima T</u>	The pathophysiology of acute graft-versus-host disease.	<i>International Journal of Hematology</i>	78	181-187	2003
<u>Teshima T</u> , Ferrara JLM Edited by Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P, Brenner M.	Pathogenesis of acute and chronic graft-versus-host disease.	<i>Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation</i>	Third Edition	227-236	2004
伊藤鉄英、 安部康信 牟田耕一郎他	進行肺癌に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植	消化器科		37:321-326,	2003