

3 ex vivo 増幅臍帯血の品質管理法の確立

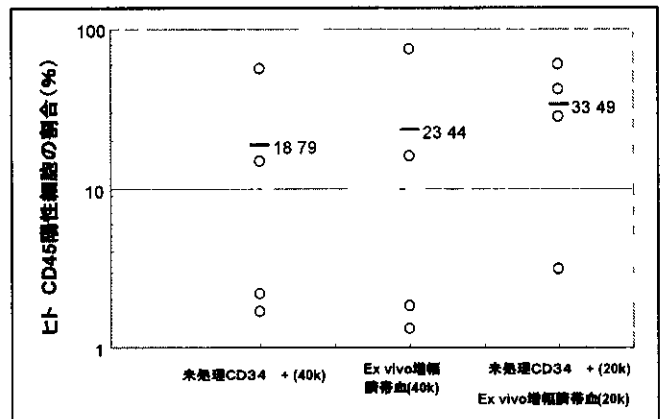
我々は増幅した臍帯血の有効性と安全性を確認するために品質管理試験を行なった。

安全性を示す試験としては、培養前後における各種染色を組み合わせた形態観察、顕微鏡での微細構造の観察、染色体異常の確認を行なった。

我々の培養方法で増殖した細胞には形態異常が認められず、また50%以上が非常に幼弱な芽球の形態を保っていることがわかった。さらにかん化や染色体異常の検索には、G-band法による染色体検査、sky-FISHによる微小転座の有無を調べた。これらの解析においても異常は認められなかった。Ex vivoで増幅した細胞を実際に患者さんに移植する場合、それらの細胞が生体内でさまざまなサイトカインを産生し、

思わぬ副作用を起こす可能性もあるため、我々はサイトカインアレイキットを用いて培養後の細胞について79種類のサイトカイン分泌の有無を網羅的に解析した。その結果、増幅臍帯血ではIL-1, MIP-1, SDF-1, FGF-4, IGFBP-1, IP-10, LIF, NAP-2, TIMP-1, IL-8の産生が確認された。このうち産生量の多かったIL-8に関しては、定量を行なったか、最終投与バッグ中の濃度は有効作用濃度以下であり、急性副作用の問題はないと考えられた。さらにはNOD/SCIDマウスを用いた増幅臍帯血の生着能、および体内分布、炎症や癌化の関与などを観察する移植実験を行なったか、臨床試験で予定している未処理の臍帯血と増幅臍帯血を等量混ぜて投与した群で未処理群をヒト細胞キメリスム解析で上回り有効性が確認できた。

また、移植マウスの病理学的検討結果、炎症、変性、かん化などの変化は認められず一定の安全性を確認できた。



4 臍帯血造血幹細胞を用いた再生医療のための基盤整備

前述した通り、生体外で増幅したり加工した細胞を臨床応用するためには、安全性と細胞の機能、品質が保証されなければならない。そのためには安全な製造法の確立が必要になる。先端医療センターではセルプロセッシングセンター(CPC)の整備、取り違いを防止する電磁ロック付きインキュベータや無菌閉鎖系細胞洗浄装置などのテハイスの開発を通し、ハートの総合的整備を目指している。今後、細胞治療製剤に関してもこれまで製薬の分野で行なわれてきたような、標準作業手順書、環境衛生手順書、品質管理基準書、製品概要書などを作成し、徹底したソフト面からの管理も必要になると思われ、実際のCPCでの細胞培養の試運転を通してこれらのマニュアルの作成を予定している。

5 臍帯血幹細胞のex vivo増幅の臨床応用に向けた準備

Ex vivo増幅した臍帯血を用いた臨床試験はMcNieceらのグループとKurtzbergらのグループで進行中である。中間解析によれば細胞移植による安全性は確認されたものの好中球以外の生着は遅延していることが問題点として指摘されている。

以上の臨床試験の結果から、サイトカインにより体外増幅した臍帯血による移植の欠点として好中球以外の血球の生着遅延が起きる可能性が示唆されたため、我々は上記グループと我々の方法によるサイトカインの組み合わせの違いによる増幅臍帯血の性質を比較した。14日間の培養による各

培養法の比較ではCD34陽性細胞増幅率、陽性細胞率、総コロニー形成細胞増幅率ともに我々の方法が有意に高値を示した。またCD34+/CD133+細胞陽性率、

Group	Nakahata	MacNiece	Kutzberg
Combination of cytokine	IL-6/IL-6R+TPO + SCF + FL	G-CSF+TPO + SCF	GM-3 1%CSF/IL-3 + EPO+ FL
Fold of total mononuclear cell	180	230	214
Fold of CD34+ cell	49.9	15.7	1.3
Fold of total colony forming cell	66.0	39.3	4.7
Fold of CFU-Mix	26.6	8.8	6.7
Rate of CD34 cell of expanded CB	28.8%	7.1%	7.1%
Rate of CD34+/CD133+ cell	26.8%	8.9%	3.1%

n=8

サイトカインの組み合わせによる増幅臍帯血の比較

CFU-Mix増幅率においても有意に高く、我々の方法ではより未分化な分画の造血未分化造血前駆細胞を増幅していると考えられた。同時に増幅された細胞の表面抗原、メイキムサ染色、エステラーゼ2重染色などによる形態分類を行なったが、McNiece法では成熟顆粒球、Kurtzberg法では単球への分化傾向が強いことがわかり、このことが好中球以外の生着遅延の原因となっていることが示唆された。我々の方法はこれら2法に比べ明らかに培養による分化が抑えられ、CD34陽性細胞の増幅率も高いため、生着促進が期待される。また、現在GCPに基づいた臨床プロトコルの作成に着手しており、細胞治療剤の有効性と安全性を科学的に証明する臨床試験体制の構築を目指している。

V. リサーチ・レジデント事業
(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)
研究実績報告書

リサーチ レシデント事業
(基礎研究成果の臨床応用推進研究推進事業)

研究実績報告書

リサーチ・レシデント氏名
氏 名 平松 英文

リサーチ・レシデント期間
平成 15 年 4 月 1 日 ～ 平成 15 年 4 月 31 日

受入機関
先端医療振興財団 先端医療センター

受入研究者
所属 職名 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授
氏 名 中畑 龍俊

研究課題
造血幹細胞の体外増幅並びに機能的再構築に関する研究

研究活動の概要
臍帯血由来 CD34 陽性細胞を分取し サイトカインによる増幅を行い、*in vitro* の解析としてフローサイトメトリーやコロニー形成法、*in vivo* の解析として NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスに移植することで造血幹細胞の増幅効率を検討する。

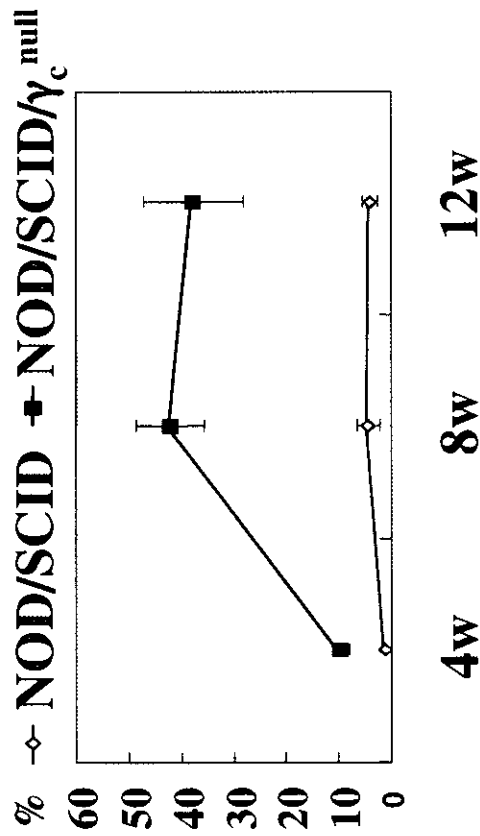
研究活動の成果
平成 14 年 10 月 1 日より中畑龍俊先生の指導の下、造血幹細胞の体外増幅並びに機能的再構築に関する研究を開始した。
われわれは従来で使用されている NOD/SCID マウス (NOD/LtSz-scid) と strain の異なる、我が国で開発された NOD/Shi-scid マウスを用いてヒト造血幹細胞測定を行ってきたか、抗アノアロ GM1 抗体投与によってヒト造血幹細胞の生着率が向上することを既に見いたしている。このことから NOD/SCID マウスの NK 活性を完全に抑えることかさらなる牛

着性の向上につながると考えた。NOD/Sh1-scid マウスの NK 活性を完全に抑制することを目的として NOD/Sh1-scid マウスと common γ 鎖ノックアウトマウスをかけあわせた新たな NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスを作成した。common γ 鎖は IL-2 IL-4 IL-7 IL-9 IL-15 そして IL-21 の受容体に共通して用いられており、common γ 鎖ノックアウトマウスは T 細胞の極端な減少と NK 細胞の欠損を生じることわかっている。予想通り、新たに作成した NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスは従来の NOD/SCID マウスの免疫異常に加えて完全に NK 活性を消失していた。このマウスと従来の NOD/SCID マウスでヒト造血幹細胞の生着性を比へる目的で臍帯血由来 CD34 陽性細胞を 1×10^4 個ずつ移植して経時的にヒト血球の割合を flow cytometry (FACS) を用いて比較した。マウス末梢血中のヒト CD45 陽性細胞の推移を比較すると移植後 4 週目ではそれぞれ 1.3% と 8.6%、8 週目では 6.6% と 37.1% と NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスにおいて圧倒的に高いキメラ率が得られた (図 1A-B)。移植後 3 ヶ月以上たってから骨髓、脾臓でヒト CD45 陽性細胞の比率を比へてみると NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスでは骨髓、脾臓でそれぞれ 63.4%、66.6% という極めて高いキメラ率を達成した (図 1C)。骨髓でみられるヒト細胞の lineage 解析を FACS を用いて行ったところ、従来の NOD/SCID と同様に様々な血球系譜への分化を認め、さらに注目すべきことに T 細胞の出現を認めた (図 2)。このことはヒト造血幹細胞の生着か向上したのみならず T 細胞を含む全ての系列の分化がこのマウスで観察されたことを示している。同様に脾臓において lineage 解析すると骨髓に比してリンパ球系細胞が優位であり、骨髓よりも多数の T 細胞がみられた (図 3)。さらにヒト T 細胞の phenotype を調へるため、移植マウスの胸腺と脾臓を解析したところ、胸腺においては CD4⁺CD8⁺ double positive T cell が主体で T cell receptor (TCR) はほぼ全て $\alpha\beta$ 型であること、また、naive phenotype と考えられる CD45RA 陽性の分画が多数存在することを確認した。一方脾臓では CD4⁺もしくは CD8⁺ single positive T cell を主体とし、 $\alpha\beta$ 型 T 細胞のほかにもわずかながら $\gamma\delta$ 型 T 細胞もみられることを確認した (図 4)。免疫不全マウスに単にヒトリンパ球を移植すると徐々に CD45RA の分画は失われることや、移植後、経時的に各臓器を解析するとマウス胸腺内で最初にヒト T 細胞が確認されることからマウス胸腺がヒト T 細胞の分化の場であると考えられる。NK 細胞を欠く NOD/SCID/ $\beta 2$ microglobulin^{null} マウスではヒト T 細胞分化がみられないことからマウス NK 細胞活性だけでは NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスの高生着性を説明できず、このマウスにユニークな環境が存在するのかあるいはヒト造血をサポートする細胞も分化してくるのか、種々の可能性を含めて検討している。このように NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスモデルはすべての lineage への分化を解析できると同時にきわめて鋭敏なヒト造血幹細胞のアッセイ系を提供しうるモデルであることを確認した。かかる動物モデルは世界的に見ても極めてユニークでありマウス環境下でヒトリンパ球系、ひいては免疫系の再構築を再現できる可能性を持っていると考えられる。

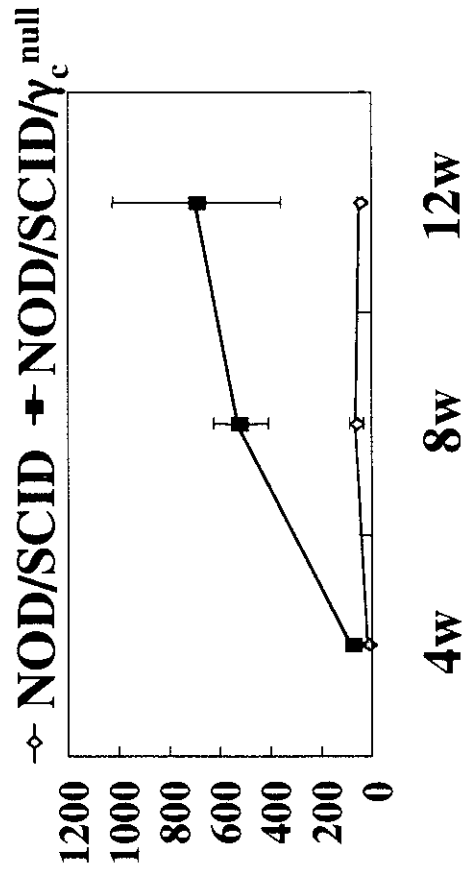
次に、すべての血球系列を再構築できるこのマウスモデルを用いて、サイトカインに

より体外増幅した造血幹細胞の生着性について検討した。増幅は中畑龍俊先生かすてに、Journal of Clinical investigation その他に報告した方法にしたかって行った。CD34陽性細胞は Miltenyi 社の AutoMACS を用い、再現よく約 98%の純度を得た。Stem cell factor, IL-6, soluble IL-6 receptor Flt-3 ligand, Thrombopoietin と共に QBSF 培地で 5%炭酸ガス、37℃で 1 週間の培養を行った。培養によっておおむね細胞数は 50～60 倍に増幅したかその 1/3 は CD34 陽性でさらに造血幹細胞が存在すると考えられる CD38 陰性分画も 3～4%存在した。また、CD19 あるいは CD3 陽性の成熟した B 細胞や T 細胞は見られなかった (図 5A)。増幅後の細胞をコロニーアッセイに供してみると極めて多数のコロニー形成能をもつ細胞が現れていた (図 5B)。このように増幅した細胞と増幅する前の CD34 陽性を 4 万個ずつ移植して 12 週後の末梢血を解析したところ、増幅した細胞の移植においても multilineage な分化を伴ったヒト細胞の生着が確認された (図 6)。このことは、この増幅法が造血幹細胞活性を維持していることを示唆すると考えられるかさらに増幅効率等の詳細な検討が待たれる。

A. ヒトCD45⁺ (%)



B. ヒトCD45⁺ (μl)



C. □ NOD/SCID/γ_c^{null}
▣ NOD/SCID

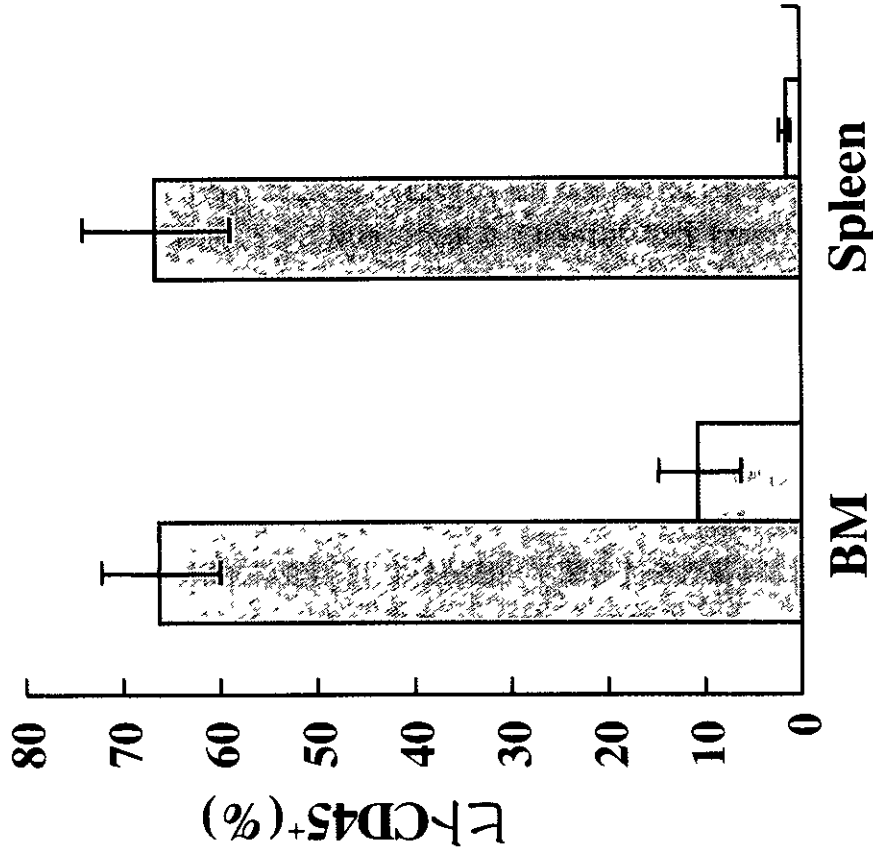


図1 臍帯血CD34⁺細胞移植後のヒトCD45⁺細胞の末梢血中の推移と骨髄および脾臓における割合の比較

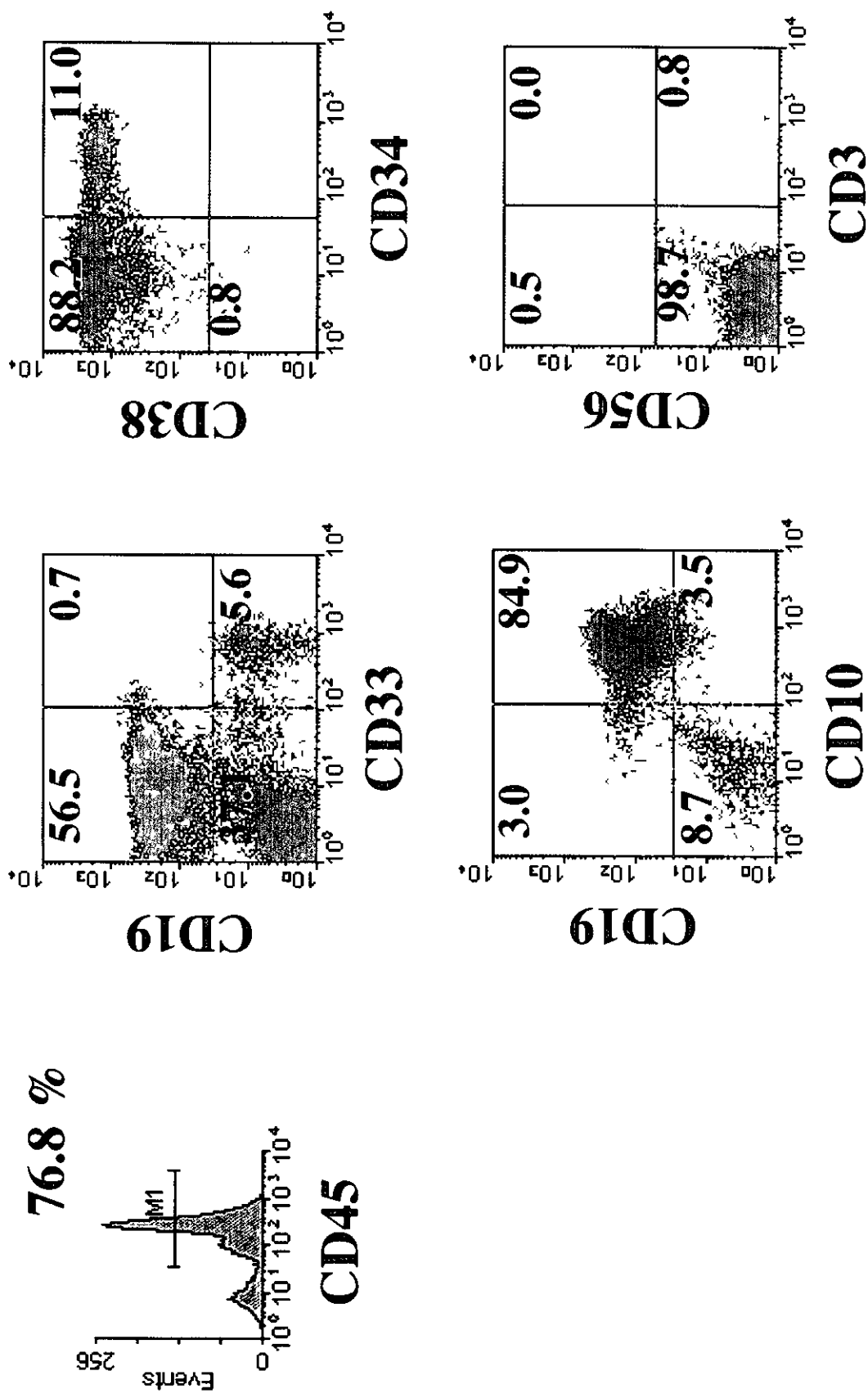


図2 臍帯血由来CD34⁺細胞を移植したNOD/SCID/ γ_c ^{null}マウスの骨髄のFACS解析

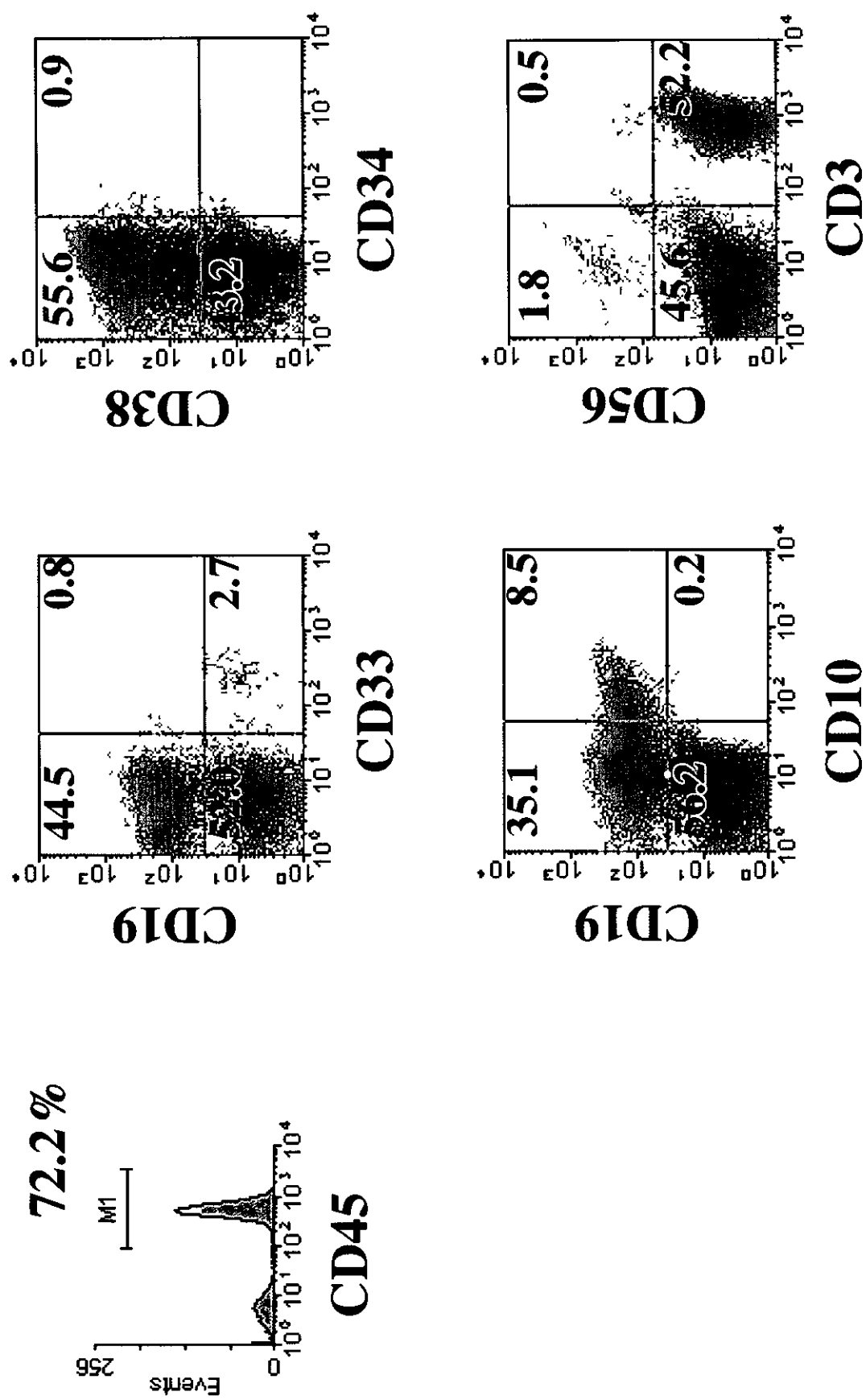


図3 臍帯血由来CD34⁺細胞を移植したNOD/SCID/ γ_c nullマウスの脾臓のFACS解析

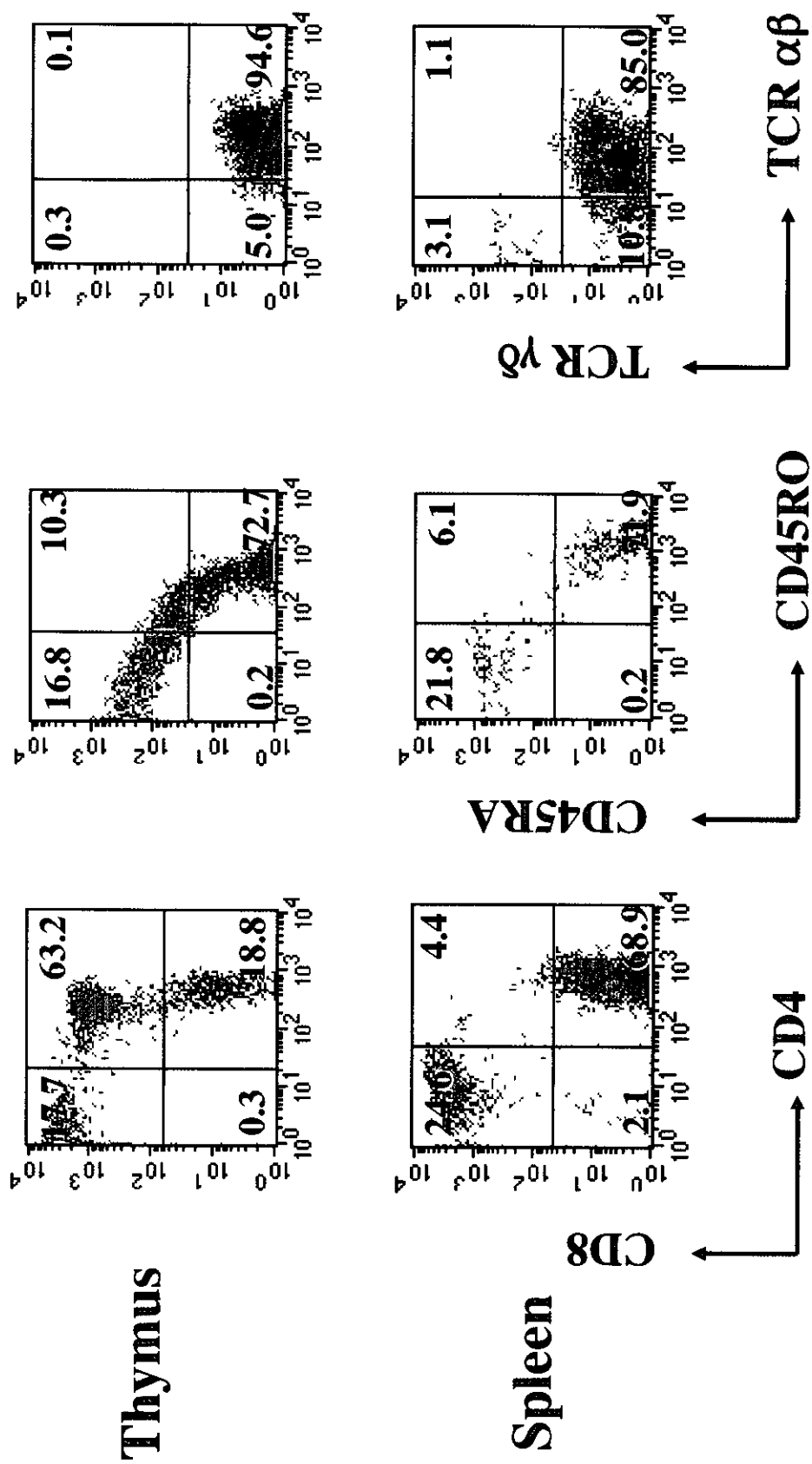
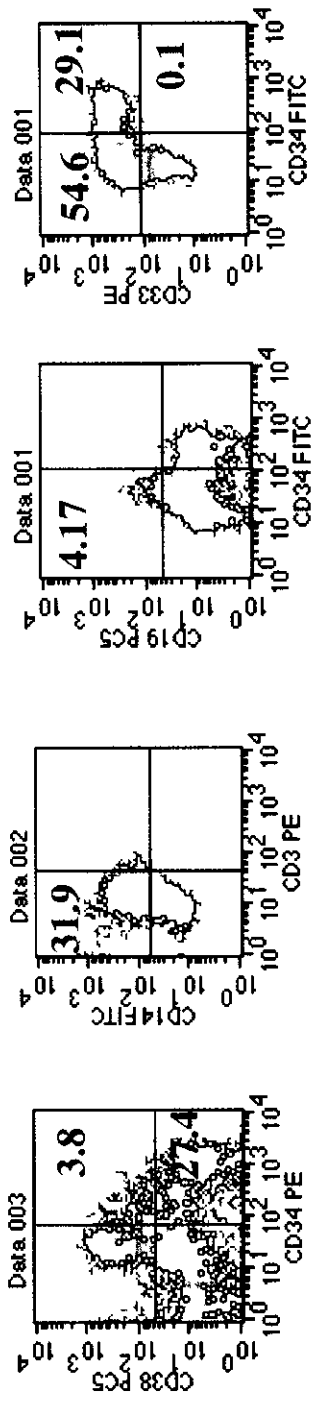


図4 NOD/SCID/ γ_c ^{null}マウスにおけるヒトT細胞のFACS解析

A



B

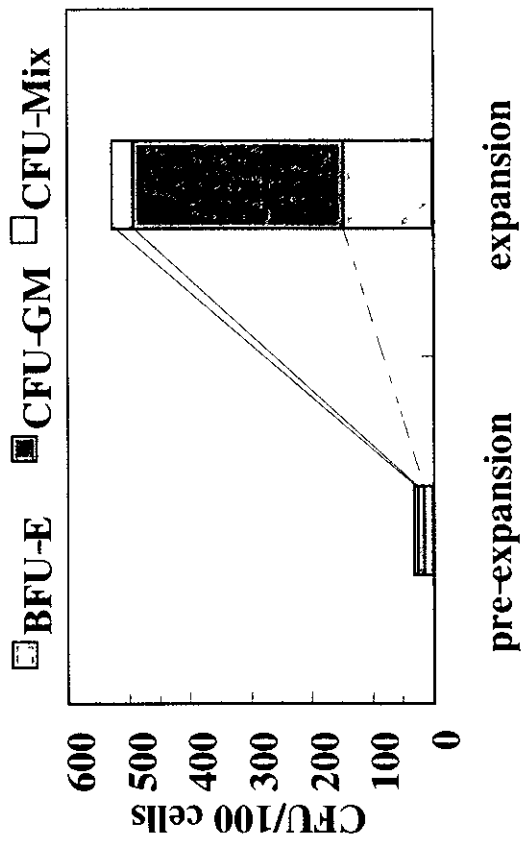


図5 CD34陽性細胞の体外増幅時のFACS解析とコロニーアッセイ

VI 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hirayama I, Nishikomori R, Henke F, Ito M, Kobayashi K, Kitamura K and Nakahata I	Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34+ cells using the NOD/SCID/ gnull mice model	Blood	102	873-880	2003
Maekawa I	GMP cell processing facilities in Japan status quo	ISCT Telegraf	10(1)	6	2003
前川 平	平成14年度厚生労働科学研究（医薬安全総合研究事業）「先端医療センター等における細胞治療 再生治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究」	総合研究報告書	3	451	2003
前川 平	先端医療開発に必要なGMP準拠細胞プロセッシング-Institutional GMP構築の必要性-	臨床血液	45	32-38	2004
前川 平	細胞治療 再生治療開発に必要なGMP準拠細胞プロセッシング-わが国の現状-	医学のあゆみ	205(5)	361-366	2003
前川 平	細胞治療 再生治療などの先端治療開発に必要なGMP準拠細胞プロセッシング-一歩プロセッシング-臨床医としての立場から-	PDA Journal of GMP and Validation in Japan	5	21-27	2003
前川 平	先端的細胞治療開発とGMP準拠細胞プロセッシング	日本医師会（印刷中）			2004
前川 平	細胞治療 再生治療などの先端治療開発に必要なGMP準拠細胞プロセッシング	低温医学（印刷中）			2004
前川 平	細胞治療 再生治療開発に必要なGMP準拠細胞プロセッシング	日本内科学会雑誌（印刷中）			2004
Nagayama H, Sato K, Moushita M, Uchumaru K, Oyazu N, Inazawa T, Yamasaki T, Enomoto M, Nakaoka T, Nakamura T, Maekawa I, Yamamoto A, Shimada S, Saida T, Kawakami, Y, Asano S, Tani, K., Takahashi T. A. and Yamashita N.	Results of a phase I clinical study using autologous tumour lysate pulsed monocyte derived mature dendritic cell vaccinations for stage IV malignant melanoma patients combined with low dose interleukin 2	Melanoma Res	13(5)	521-530	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kuroda J, Kimura S, Kobayashi Y, Yoshikawa T, Urisaki, Y, Ueda F, Enjo F, Tokuda, H, Ottmann O G, Maekawa T	The third generation bisphosphonate zoledronate synergistically augments the anti Pth+ leukemia activity of imatinib mesylate	Blood	102	2229-2235	2003
Yoshimasu T, Manabe A, Ebihara Y, Tanaka R, Ooi J, Iseki T, Shrafuji N, Maekawa, T, Asano S, Yoshikawa N, Tsuji K	MxA expression in patients with viral infection after allogeneic stem cell transplantation	Bone Marrow Transp	32(3)	313-316	2003
Kuroda, J, Kimura S, Kobayashi Y, Jyoko, N, Kamitsuji, Y, Murotani Y, Fukuda W, Akaogi T, Hayashi H, Yoshikawa T, Maekawa T	Variable manifestation in natural killer cell leukaemias	Clin Lab Haematol	25	239-245	2003
Kimura S, Kuroda J, Segawa H, Sato K, Nogawa M, Yuasa T, Ottmann O G, Maekawa T	Anti-proliferative efficacy of the third generation bisphosphonate Zoledronic acid combined with other anti cancer drugs in leukemic cell lines	Int J Hematol	78	37-43	2004
Kuroda J, Kimura S, Segawa H, Sato K, Matsumoto S, Nogawa M, Yuasa T, Kobayashi Y, Yoshikawa T, Ottmann O G, Maekawa J	p53 independent anti leukemic effect of the nitrogen containing bisphosphonate zoledronic acid	Cancer Sci in press			2004
Matsumura I, Tanaka H, Mizuki M, Sugahara H, Kanakura Y	Molecular mechanisms of E2F1 and c Myc enhanced apoptosis	Recent Res Devel Mol Cell Biol	4	311-324	2003
Mizuki M, Ueda S, Matsumura I, Schwable J, Ishiko J, Seive H, Kanakura Y	Constitutive active receptor tyrosine kinase in hematological neoplasia	Recent Res, Devel Mol Cell Biol	4	85-100	2003
Yamanishi H, Iyama S, Yamaguchi Y, Kanakura Y, Iwatani Y	Total iron binding capacity calculated from serum transferrin concentration or serum iron concentration and unsaturated iron binding capacity	Clin Chem	49(1)	175-8	2003
Kimura S, Yamanishi H, Iyama S, Yamaguchi Y, Kanakura Y	Enzymatic assay for determination of bicarbonate ion in plasma using urea amidolyase	Clin Chim Acta	328(1-2)	179-84	2003
Hashimoto K, Matsumura I, Tsumimura T, Kim DK, Oghara H, Ikeda H, Ueda S, Mizuki M, Sugahara H, Shibayama H, Kitamura Y, Kanakura Y	Necessity of tyrosine 719 and phosphatidylinositol 3 kinase mediated signal pathway in constitutive activation and oncogenic potential of c kit receptor tyrosine kinase with the Asp814Val mutation	Blood	101(3)	1094-1102	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kimura S, Ivama S, Yamaguchi Y, Kanakura Y	New enzymatic assay for serum urea nitrogen using urea amidolyase	J Clin Lab Anal	17(2)	52-56	2003
Mizuki M, Schwable J, Steur C, Choudhary C, Agrawal S, Saigin B, Steffen B, Matsumura I, Kanakura Y, Bohmer FD, Muller T, Tidow C, Beidel WE, Serve H	Suppression of myeloid transcription factors and induction of SIAL response genes by AML-specific FLT3 mutations	Blood	101(8)	3164-73	2003
Zhang X, Mochizuki T, Matsumura I, Ezoe S, Kawasaki A, Tanaka H, Ueda S, Sugahara H, Shibayama H, Mizuki M, Kanakura Y	Constitutively activated Rho GTPases regulate the growth and morphology of hairy cell leukemia cells	Int J Hematol	77(9)	263-73	2003
Kawasaki A, Matsumura I, Kataoka Y, Takigawa E, Nakajima K, Kanakura Y	Opposing effects of PML and PML/RARalpha on STAT3 activity	Blood	101(9)	3668-73	2003
Yamanishi H, Iyama S, Yamaguchi Y, Kanakura Y, Iwatani Y	Modification of the Colorimetric Assay for Serum Unsaturated Iron binding Capacity	Clin Chem	49(6)	1023-1025	2003
Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y	Marked Decreases of Total and Immature Reticulocytes in Myelodysplastic Syndrome among Patients with Pancytopenia	Acta Haematol	109(4)	212-213	2003
Matsumura I, Tanaka H, Kanakura Y	E2F1 and c-Myc in cell growth and death	Cell Cycle	2(4)	333-8	2003
Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y	Incorrect measurement of leukocyte counts in post bone marrow transplantation (P-BMT) patients	Ann Hematol	82(8)	529-30	2003
Mizuki M, Ueda S, Matsumura I, Ishiko J, Schwable J, Serve H, Kanakura Y	Oncogenic receptor tyrosine kinase in leukemia	Cell Mol Biol	49(6)	907-22	2003
Kataoka Y, Matsumura I, Ezoe S, Nakata S, Takigawa E, Sato Y, Kawasaki A, Yokota T, Nakajima K, Felsani A, Kanakura Y	Receptor inhibition between MyoD and STAT3 in the regulation of growth and differentiation of myoblasts	J Biol Chem	278(45)	44178-87	2003
Ueda Y, Matsui M, Hayashi S, Yamaguchi Y, Kanakura Y	New homogeneous HDL cholesterol assay without the influence of high TG sample using the selective detergent to lipoproteins	J Clin Lab Anal	17(6)	201-8	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Matsumura I, Iizoe S, Satoh Y, Ianaka H, Kanakura Y	Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells	Res Adv in Blood	2	39-49	2003
Mitsui I, Watanabe S, Hanada S, Ebihara Y, Sato T, Nakahata T, Tsuji K	Impaired neutrophil maturation in truncated G-CSF receptor transgenic mice	Blood	101	2990-2995	2003
Umeda K, Adachi S, Ishihara H, Higashi Y, Shiota Y, Watanabe M, K, Hisuzawa M, Ichimobe T, Kuroh T, Matuya E, Saito H, Iizuhara M, Hamatsu H, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Kobayashi K, Katamura K, Nakahata I	Successful T cell replete peripheral blood stem cell transplantation from HLA haploidentical microchimeric mother to daughter with refractory acute lymphoblastic leukemia using reduced intensity conditioning	Bone Marrow Transplant	31	1061-1063	2003
Yoshimoto M, Shunohara T, Heike T, Shiota M, Kanatsuo Shunohara M, Nakahata T	Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34+ cells using NOD/SCID/gamma null mice model	Blood	102	873-880	2003
Ishida D, Kometani K, Yang H, Kakugawa K, Masuda K, Iwata K, Suzuki M, Itohara S, Nakahata T, Hiai H, Kawamoto H, Hattori M, Imai T, Adachi S, Nishijo K, Ohgushi M, Okada M, Yasumi T, Watanabe K, Nishikomori R, Nakayama T, Yonehara S, Tozuchuda J, Nakahata T	Direct visualization of transplanted hematopoietic cell reconstitution in intact mouse organs indicate the press	Exp Hematol	31	733-740	2003
Heike T, Nakahata T	Myeloproliferative stem cell disorders by dysregulated Rap1 activation in SP-1 deficient mice	Cancer Cell	1	53-65	2003
Yagasaki H, Oda T, Adachi D, Nakajima T, Nakahata T, Asano S, Yamashita T	FR901228 induces tumor regression associated with induction of Fas ligand and activation of Fas signaling in human osteosarcoma cells	Oncogene	22	9231-9241	2003
Kambe N, Hiramatsu H, Shimonaka M, Fujino H, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Kobayashi K, Uevama Y, Matsuyoshi N, Miyachi Y, Nakahata T	Stem cell plasticity in the hematopoietic system	Int Hematol	79	7-14	2001
	Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G gene, FANCG/XRCC in the Japanese population	Hum Mutat	21	555	2003
	Development of both human connective tissue type and mucosal type mast cells in mice from hematopoietic stem cells with identical distribution pattern to human body	Blood	103	860-867	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Umeda K, Yoshimoto M, Heike T, Nakahata T	Development of primitive and definitive hemayopoiesis from nonhuman primate embryonic stem cells in vitro	Development	131	1869-1879	2004
Maekawa I	Current good manufacturing practice(cGMP)controlled cell processing for the development of novel advanced cell and gene therapy	Education program b	6	43-48	2003
Fzoe S, Matsumura I and Kanakura Y	Cell Cycle Regulation in Hematopoietic Stem/Progenitor Cell	Cell Cycle	3	314-318	2004
Shibayama H, Takai E, Matsumura I, Kouno M, Mori E, Kitamura Y, Takeda J and Kanakura Y	Identification of a cytokine induced anti apoptotic molecule Anamorsin essential for definitive hematopoiesis	J J Exp Med Inpress	199(4)	581-592	2004
Akizawa Y, Nishiyama C, Hasegawa M, Maeda K, Nakahata T, Okumura K, Ra C and Ogawa H	Regulation of human FcγR3b-β2-microglobulin chain gene expression by Oct 1	Int Immunol	15	549-556	2003
Lin Y W, Adachi S, Watanabe K, Umeda K, Nakahata T	Serial Granulocyte transfusions as a treatment for sepsis due to multidrug resistant pseudomonas aeruginosa in a neutropenic patient	J Clin Microbiol	41	4892-4893	2003
Manabe A, Nakahata T	Experiences on MDS and JMML from Japan Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children	Tecmedd		317-324	2003
Matsubara H, Watanabe K, Sakai H, Chang H, Fujino H, Higashi Y, Kobayashi M, Adachi S, Seto S, Nakahata T	Rapid improvement of paraplegia caused by epidural involvements of Burkitt's lymphomas with chemotherapy	Spine	29	E4-6	2004
Adachi S, Ieoni M, Carson DA, Nakahata T	Apoptosis induced by molecular targeting therapy in hematological malignancies	Acta Haematol	111	107-123	2004
乃木紀美子, 木村晋也, 止博昭, 丹羽紀美, 竹川良子, 菱田理恵, 笠井泰成, 赤井洋子, 湯浅健, 柏井三郎, 佐厚敏之, 前川平	京都大学病院における輸血検査24時間体制の構築過程から学んだこと	日本輸血学会雑誌	49(5)	673-677	2003
止博昭, 丹羽紀美, 乃木紀美子, 湯浅健, 木村晋也, 前川平	生体肝移植と輸血	Modern Physician	23	1479-1483	2003
丹羽紀美, 湯浅健, 木村晋也, 止博昭, 乃木紀美子, 竹川良子, 菱田理恵, 赤井洋子, 笠井泰成, 河川裕人, 田中綾一, 河村朋子, 横山繁樹, 前川平	京都大学における生体肝移植と輸血管理 輸血療法に関する検討(第1報)	日本輸血学会雑誌 印刷中			2004
伊藤仁也, 中畑龍俊	臍帯血造血幹細胞のex vivo増幅	細胞	36(2)	48-51	2004
伊藤仁也	活性化リノバ球輸注療法	今日の移植	17(1)	89-98	2004
伊藤仁也, 中畑龍俊	臍帯血造血幹細胞のex vivo増幅	最新医学	57(1)	23-30	2002
伊藤仁也	培養CD4陽性T細胞による再発白血病の治療	分子細胞治療	1(3)	307-313	2002

20030698

P [123-138]及び P [145]以降は、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記及び P 140-144の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Expansion of human NOD/SCID-repopulating cells by stem cell factor, Flk2/Flt3 ligand, thrombopoietin, IL-6, and soluble IL-6 receptor

Ueda T, Tsuji K, Yoshino H, Ebihara Y, Yagasaki H, Hisakawa H, Mitsui T, Manabe A, Tanaka R, Kobayashi K, Ito M, Yasukawa K, Nakahata T

J Clin Invest 2000 Apr,105(7) 1013-21

NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells

Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, Suzue K, Kawahata M, Hioki K, Ueyama Y, Koyanagi Y, Sugamura K, Tsuji K, Heike T, Nakahata T

Blood 2002 Nov 1,100(9) 3175-82