

研究成果の刊行に関する一覧表

1. Hayakawa F, Towatari M, Ozawa Y, Tomita A, Privalsky ML, Saito H: Functional regulation of GATA-2 by acetylation. *J Leukocyte Biol* 75:529-540,2004.
2. Asano H, Murate T, Naoe T, Saito H: Stamatoyannopoulos G. Molecular cloning and characterization of ZFF29: a protein containing a unique Cys2His2 zinc-finger motif. *Biochem J* 384: 647-653, 2004.
3. Kuramochi-Miyagawa K, Kimura T, Ijiri T, Asada N, Fujita Y, Ikawa M, Isobe T, Iwai N, Okabe M, Deng W, Lin H, Matsuda Y, Nakano T: *mili*, a mammalian member of *piwi* family gene, is essential for spermatogenesis. *Development* 131: 839-849, 2004
4. Suzuki A, Sasaki T, Mak TW, Nakano T: Functional analysis of the tumour suppressor gene PTEN in murine B cells and keratinocytes. *Biochemical Journal* 32: 362-365, 2004.
5. Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, Mizuno K, Hasegawa G, Kishimoto H, Iizuka M, Naito M, Enomoto K, Watanabe S, Mak TW, Nakano T: Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 113: 1774-1783, 2004
6. Tsuzuki S, Kitajima K, Nakano T, Glasow A, Zelent A, Enver T: Crosstalk between retinoic acid signaling and transcription factor GATA-2. *Mol Cell Biol* 24: 6824-6836, 2004
7. Komazawa N, Suzuki A, Sano S, Horie K, Matsuura N, Mak TW, Nakano T, Takeda J, Kondoh G: Tumorigenesis facilitated by Pten deficiency in the skin: Evidence of p53-Pten complex formation on the initiation phase. *Cancer Sci* 95: 639-43, 2004
8. Okada Y, Matsuura E, Tozuka Z, Nagai R, Watanabe A, Matsumoto K, Yasui K, Jackman RW, Nakano T, Doi T: Upstream stimulatory factor stimulates transcription through the E-box motif in the PF4 gene in megakaryocytes. *Blood* 104:2027-2034, 2004
9. Komazawa N, Matsuda M, Kondoh G, Mizunoya W, Iwaki M, Takagi T, Sumikawa Y, Inoue K, Suzuki A, Mak TW, Nakano T, Fushiki T, Takeda J, Shimomura I.: Enhanced insulin sensitivity, energy expenditure and thermogenesis in adipose-specific Pten suppression in mice. *Nat Med* 10:1208-15, 2004
10. Tanaka T, Zheng J, Kitajima K, Kita K, Yoshikawa H, Nakano T: Differentiation Status Dependent Function of FOG-1. *Genes to Cells* 9:1213-26, 2004
11. Igura K., Zhang X., Takahashi K., Mitsura A., Yamaguchi S., Takahashi TA. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta. *Cytotherapy* 6: 543 - 553, 2004.

12. Takahashi K., Igura K., Zhang X., Mitsuru A., Takahashi AT. Effects of osteogenic induction on mesenchymal cells from fetal and maternal part of human placenta. *Cell Transplantation* 13: 337-341, 2004.
13. Nagamura-Inoue T., Mori Y., Zheng, Y., Watanabe N., Takahashi, TA. Differential expansion of umbilical cord blood mononuclear cell derived natural killer cells dependent on the dose of Interleukin 15 with Flt3L. *Exp Hematology* 32: 202-209, 2004.
14. Yamamoto K, Kondo T, Suzuki S, Izawa H, Kobayashi M, Emi N, Komori K, Naoe T, Takamatsu J, Murohara T.: Molecular evaluation of endothelial progenitor cells in patients with ischemic limbs: therapeutic effect by stem cell transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 192-6, 2004.
15. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N, Hiraoka A, Kanda Y, Tanosaki R, Okamoto S, Iwato K, Atsuta Y, Hamajima N, Tanimoto M, Kato S.: Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 34: 331-7, 2004
16. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Iseki T, Hirabayashi N, Karasuno T, Chiba S, Atsuta Y, Hamajima N, Takahashi S, Kato S.: Allogeneic myeloablative transplantation for patients aged 50 years and over. *Bone Marrow Transplant* 34: 29-35, 2004.
17. 陳明修、藤盛好啓、大倉伸彦、甲斐俊朗、原 宏：ヒト間葉系細胞との共培養によるヒト臍帯血由来巨核球系前駆細胞の体外増幅。兵医大医会誌 2929-38,2004.
18. Imado T, Iwasaki T, Kuroiwa T, Sano H, Hara H : Effect of FK506 on donor T-cell functions that are responsible for graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect. *Transplantation* 77: 391-398, 2004.
19. Itoi H, Fujimori Y, Tsutsui H, Matsui K, Hada T, Kakishita E, Okamura H, Hara H, Nakanishi K. : Differential upregulation of interleukin-18 receptor α chain between CD4+ and CD8+ T cells during acute graft-versus-host disease in mice. *J Interferon & Cytokine Research* 24: 291-296, 2004.
20. Imado T, Iwasai T, Kataoka Y, Kuroiwa T, Hara H, Fujimoto J, Sano H, : Hepatocyte growth factor preserves graft-versus-leukemia effect and T-cell reconstitution after marrow transplantation. *Blood* 104(5): 1542-1549, 2004.
21. 三澤真人：移植前にメシル酸イマチニブを投与し臍帯血移植を施行した慢性骨髄性白血病症例、慢性骨髄性白血病治療症例集、医薬ジャーナル社、2004年。
22. 甲斐俊朗：成人のための臍帯血バンクー成人の臍帯血移植の試み、血液成分治療、細胞療法
の夜明けから臨床医療への応用、廣田豊、原宏編、p108-126、医薬ジャーナル社、2004

23. 甲斐俊朗：成人のための臍帯血バンクー成人の臍帯血移植の試み、分担執筆p108-115、血液成分治療、細胞療法之夜明けから臨床医療への応用（廣田 豊、原 宏編）、医薬ジャーナル社、大阪、2004.10.25.
24. 甲斐俊朗：非血縁者間の臍帯血移植、日本医事新報、No.4167, p105, 2004.
25. Hayashi T, Kobayashi H, Miyachi H, Ohshima T, Ujiye T, Kawase M, Hotta T, Takemura Y: A competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for the quantification of human MDR1 transcript in leukemia cells. *Clinica Chimica Acta* 342: 115-126, 2004
26. Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, Sai T, Sano M, Konda S, Ohno T, Mikuni C, Deura K, Yamada T, Mizotogi F, Nagoshi H, Tomonaga M, Hotta T, Kawano K, Tsushita K, Hirano M, Shimoyama M, for the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Phase III Study of Ranimustine, Cyclophosphamide, Vincristine, Melphalan, and Prednisolone (MCNU-COP/MP) versus Modified COP/MP in Multiple Myeloma: A Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9301. *International Journal of Hematology* 79(2): 165-173, 2004
27. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y: On behalf of the IDEC-C2B8 Japan Study Group Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 15(5): 825-834, 2004
28. Tobinai K, Hotta T: Review Article Clinical Trials for Malignant Lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 34(7): 369-378, 2004
29. Kobayashi H, Takemura Y, Hayashi T, Ujiye T, Kawase M, Niino Y, Miyachi H, Ohshima T, Hotta T: Expression level of MDR1 message in peripheral blood leukocytes from healthy adults: a competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for its determination. *Clin Chem Lab Med* 42(10): 1098-1101, 2004
30. Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Chou T, Kasai M, Miura I, Murayama T, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K: Members of the Cladribine Study Group Durable Response but Prolonged Cytopenia after Cladribine Treatment in Relapsed Patients with Indolent non-Hodgkin's Lymphomas: Results of a Japanese Phase II Study. *International Journal of Hematology* 80: 267-277, 2004
31. Asai S, Miyauchi H, Kubota M, Koyanagi N, Ogawa Y, Hotta T, Ando Y: Ultrasonographic Appearance and Clinical Implication of Bilateral Breast Infiltration with Leukemia Cells. *Research and Development in Breast Ultrasound*: 185-189, 2005

32. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Toh E, Iwashina T, Miyazaki T, Inokuchi S, Ando K, Hotta T: Immortalization of human nucleus pulposus cells by a recombinant SV40 adenovirus vector: Establishment of a novel cell line to study the human nucleus pulposus cells. *Spine* 29: 1515-1523, 2004
33. Yahata T, Ando K, Miyatake H, Uno T, Sato T, Ito M, Kato S and Hotta T: Competitive repopulation assay from two cord blood units of CD34+ cells in NOD/SCID/ gnull mice. *Mol Ther* 10(5): 882-891, 2004
34. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K: Non-hematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood* 104: 3581-3587, 2004
35. 沖將之、安藤 潔、他: 転移性乳癌に合併した骨髓異形成症候群に対し施行した体外増幅併用臍帯血移植. *臨床血液* 45:1048-1052,2004
36. Tazume K, Kato S, et al.: Induction of cytomegalovirus-specific CD4+ cytotoxic T lymphocytes from seropositive or negative healthy subjects or stem cell transplant recipients. *Exp Hematol* 32: 95-103, 2004.
37. Hagihara M, Kato S, et al.: Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells in vitro. *Journal of Immunology* 172: 5297-5303, 2004.
38. Yanada M, Kato S, et al.: Allografting for older patients. Allogeneic myeloablative transplantation for patients aged 50 years and over. *Bone Marrow Transpl* 34: 29-35, 2004.
39. Yanada M, Kato S, et al.: Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors:a national survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transpl* 34: 331-337, 2004.
40. Matsumoto M, Kato S, et al.: Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatrics Int* 46: 291-295, 2004.
41. Peters C, Kato S, et al.: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 104: 881-888, 2004.
42. Yabe H, Kato S, et al.: Unmanipulated HLA-haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of fatal, nonmalignant diseases in children and adolescents. *Int J Hematol* 80: 78-82, 2004.

43. Sakata N, Kato S, et al.: Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program. *Int J Hematol* 80: 174-182, 2004.
44. Yahata T, Kato S, et al.: Competitive repopulation assay of two gene-marked cord blood units in NOD/SCID/gammac(null) mice. *Blood* 105: 882-891, 2004.
45. Ishiguro H, Kato S, et al.: Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5981-5986, 2004.
46. 加藤俊一：歴史。小寺良尚、加藤俊一、必携造血細胞移植、医学書院、東京、p2-7、2004。
47. 加藤俊一：治療原理。小寺良尚、加藤俊一、必携造血細胞移植、医学書院、東京、p8-14、2004。
48. 加藤俊一：先天性疾患。小寺良尚、加藤俊一、必携造血細胞移植、医学書院、東京、p379-390、2004。
49. 加藤俊一：小児の臍帯血移植の適応と成績。廣田 豊、原 宏、血液成分治療、医薬ジャーナル社、大阪、p102-107、2004。
50. 加藤俊一：わが国における造血幹細胞移植の最近の動向。 *移植* 39: 1-5, 2004
51. 沖 将行、加藤俊一、他：転移性乳癌に合併した骨髄異形成症候群症例に対し施行した体外増幅を併用した臍帯血移植。 *臨床血液* 45: 1048-1052, 2004.
52. 吉場史朗、加藤俊一、他：マイクロサテライトDNA(STR)を用いた造血幹細胞移植後のキメリズム解析の有用性に関する研究。 *移植* 39: 556-563、2004.
53. Ueda K, Hanazono Y, Shibata H, Ageyama N, Ueda Y, Ogata S, Tabata T, Nagashima T, Takatoku M, Kume A, Ikehara S, Taniwaki M, Terao K, Hasegawa M, and Ozawa K: High-level in vivo gene marking after gene-modified autologous hematopoietic stem cell transplantation without marrow conditioning in nonhuman primates. *Mol Ther* 10: 469-477, 2004.
54. Muroi K, Kawano-Yamamoto C, Nagashima T, Mori M, Ozawa K, Matsui K, Murakami Y, and Ikeda U: Analysis of hematopoietic progenitors in bone marrow from patients with peripheral artery disease. *Leuk Res* 28: 999-1000, 2004.
55. Hara T, Kume A, Hanazono Y, Mizukami H, Okada T, Tsurumi H, Moriwaki H, Ueda Y, Hasegawa M, and Ozawa K: Expansion of genetically corrected neutrophils in chronic granulomatous disease mice by cotransferring a therapeutic gene and a selective amplifier gene. *Gene Ther* 11: 1370-1377, 2004.
56. Nagashima T, Ueda Y, Hanazono Y, Kume A, Shibata H, Ageyama N, Terao K, Ozawa K, and Hasegawa M: In vivo expansion of gene-modified hematopoietic cells by a novel

- selective amplifier gene utilizing the erythropoietin receptor as a molecular switch. *J Gene Med* 6: 22-31, 2004.
57. Umeda K., Heike T., Yoshimoto M., Shiota M., Suemori H., Luo H.Y., Chui D.H.K., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata T. : Development of primitive and definitive hemayopoiesis from nonhuman primate embryonic stem cells in vitro. *Development* 131:1869-1879,2004.
 58. Kambe N., Hiramatsu H., Shimonaka M., Fujino H., Nishikomori R., Heike T., Ito M., Kobayashi K., Ueyama Y., Matsuyoshi N., Miyachi Y., Nakahata T.: 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.
 59. Yasumi T, Katamura K., Yoshioka T., Megurro T., Nishikomori R., Heike T., Inobe M., Kon S., Ueda T., Nakahata T.: Differential Requirement of the Cd40-CD154 costimulatory pathway during Th cell priming by CD8 α + and CD8 α - murine dendritic cell subsets. *J Immunol* 172:4826-4833, 2004.
 60. Okada M, Adachi S, Imai T, Watanabe K, Toyokuni S, Ueno M, Zervos AS, Kroemer G, Nakahata T.: A novel mechanism for imatinib mesylate-induced cell death of BCR-ABL positive human leukemic cells - caspase-independent, necrosis-like programmed cell death mediated by serine protease activity. *Blood* 103:2299-2397, 2004.
 61. Nishikomori R., Akutagawa H., Maruyama K., Nakata-Hizume M., Ohmori K., Mizuno K. Yachie A., Yasumi T., Kusunoki T., Heike T., Nakahata T.: X-linked ectodermal dysplasia and immunodeficiency caused by reversion mosaicism of NEMO reveals a critical role for NEMO in human T-cell development and/or survival. *Blood* 103:4565-4572, 2004.
 62. Yagasaki H., Hamanoue S., Oda T., Nakahata T., Asano S., Yamashita T.: Identification and characterization of novel mutations of the major Fanconi anemia gene FANCA in the Japanese population. *Human Mutat* 24:481-490,2004.
 63. Xu Y., Arai H., Zhuge X., Sano H., Murayama T., Yoshimoto M., Heike T., Nakahata T., Nishikawa S., Kita T., Yokode M.: Role of bone marrow-derived progenitor cells in cuff-induced vascular injury in mice. *Arterioscl Throm Vas* 24:477-482, 2004.
 64. Iida M., Heike T., Yoshimoto M., Baba S., Doi H., Nakahata T.: Identification of cardiac stem cells with FLK1 expression during embryonic stem cell differentiation. *FASEB J* 19:371-378, 2004.
 65. Kanatsu-Shinohara M., Inoue K., Lee J., Yoshimoto M., Ogonuki N., Miki H., Baba T., Kazuki Y., Toyokuni S., Oshimura M., Heike T., Nakahata T., Ishino F., Ogura A.,

- Shinohara T.: Generation of multipotent stem cells from postnatal mouse testis. *Cell* 119:1001-1012, 2004.
66. Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, Saito H, Naoe T.: Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur J Haematol* 74: 418-423, 2005.
67. Fukuhara S, Sakurai A, Sano H, Yamagishi A, Somekawa S, Takakura N, Saito Y, Kangawa K, and Mochizuki N: Cyclic AMP potentiates VE-cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 25: 136-146, 2005
68. Hatano SY, Tada M, Kimura H, Yamaguchi S, Kono T, Nakano T, Suemori H, Nakatsuji N, Tada T.: Pluripotential competence of cells associated with Nanog activity. *Mech Dev* 122:67-79, 2005.
69. Kataoka TR, Komazawa N, Morii E, Ohboki K, Nakano T.: Reduced expression of IL-12 receptor β and IL-18 receptor α genes in natural killer cells and macrophages derived from B6^{mi/mi} mice. *Lab Invest* 85:146-53, 2005
70. Kataoka TR, Komazawa N, Morii E, Ohboki K, Nakano T.: Involvement of connective tissue type mast cells in Th1 immune responses via Stat4 expression. *Blood* 105:1016-20, 2005
71. Imoto S, Murayama T, Nagai K, Hirabayashi N, Misawa M, Kawasaki K, Mizuno I, Koizumi T, Kajimoto K, Takahashi T, Hara H, Kumagai S, Saigo K. : Usefulness Sequential Automatic Analysis of Fragmented Red Blood Cells for the Differential Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Laboratory Hematology* 11: 1-6, 2005.
72. Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, Kuwabara E, Fujita J, Murata M, Suematsu M, Mori H, Fukuda K: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovascular Research* 65: 334-344, 2005
73. Tsuboi K, Kato S, et al.: Potential and origin of the hematopoietic population in human skeletal muscle. *Leuk Res* 29: 317-324, 2005.
74. 保田由喜治、加藤俊一、他：造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス（CMV）感染症診断におけるreal-time PCRの有用性の検討。 *移植* 39: 668-673, 2005.
75. Yasumi T, Katamura K., Okafuji I., Yoshioka T., Meguro T., Nishikomori R., Kusunoki T., Heike T., Nakahata T.: limited ability of antigen-specific Th1 responses to inhibit Th2 cell development in vivo. *J Immunol* 177:1325-1331. 2005.

76. Kanazawa N., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Okafuji I., Nagai S., Fuji A., Yuasa T., Utani A., Manki A., Sakurai Y., Nakajima M., Kobayashi H., Nishigori C., Heike T., Nakahata T., Miyachi Y.: Early-onset sarcoidosis and *CARD15* mutations: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 105:1195-1197, 2005.
77. Tanaka A., Konno M., Muto S., Kambe N., Morii E., Nakahata T., Itai A., Matsuda H.: A novel NF-kB inhibitor, IMD-0354, suppresses neoplastic proliferation of human mast cells with constitutively activated c-kit receptors. *Blood* 105:2324-2331, 2005.
78. Sawada J., Shimizu S., Tamatani T., Kanagasaki S., Saito H., Tanaka A., Kambe N., Nakahata T., Matsuda H.: Stem cell factor has a suppressive activity to IgE-mediated chemotaxis of mast cells. *J Immunol* 174:3626-3632, 2005, 2005.
79. Kimura S., Ito C., Jyoko N., Segawa H., Kuroda J., Okada M., Adachi S., Nakahata T., Yuasa T., Filho VC., Furukawa H., Maekawa T.: Inhibition of leukemia cell growth by a novel anti-cancer drug (GUT-70) from *Calophyllum brasiliense* that acts by induction of apoptosis. *Int J Cancer* 133:158-165, 2005.
80. Okamoto R, Ueno M, Yamada Y, Takahashi N, Sano H, and Takakura N: Hematopoietic cells regulate the angiogenic switch during tumorigenesis. *Blood*, in press
81. Tsuneo A. Takahashi TA, Paolo Rebutta, Sue Armitage, Jacqueline van Beckhoven, Hermann Eichler, Riitta Kekomäki, Magdalena Letowska, Fawzi Wahab, Gary Moroff: Multi-laboratory evaluation of procedures for reducing the volume of cord blood: influence on cell recoveries, *Vox Sanguinis*, in press.
82. 張曉紅、伊倉宏一、高橋賢次、高橋恒夫：ヒト胎盤由来間葉系細胞の軟骨への分化誘導。日本炎症、再生医学会雑誌。(印刷中)
83. 塩谷美夏、長村(井上)登紀子、須郷美智子、崔硯、高橋敦子、平井雅子、高橋恒夫：凍結臍帯血中のCD34陽性細胞測定法—ProCOUNT法と7-AAD法による比較検討—：日本輸血学会雑誌。(印刷中)
84. Murata M, Emi N, Izumisawa Y, Inaki A, Saitoh M, Naoe T.: Identification and frequency of a new HLA-A allele, A*030104. *Tissue Antigens*, in press.
85. Terakura S, Murata M, Nishida T, Emi N, Akatsuka Y, Riddell SR, Morishima Y, Kodera Y and Naoe T.: A UGT2B17-positive donor is a risk factor for higher transplant-related mortality and lower survival after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*, in press.
86. Yamaguchi N, Fujimori Y, Fujibayashi Y, Kasumoto I, Okamura K, Hara H: Interferon-gamma produced by human cord blood monocyte-derived dendritic cells. *Annals of Hematology*, in press.

87. Hayashida K, Fujita J, Miyake Y, Kawada H, Ando K, Yagi T, Ogawa S and Fukuda K:
Bone marrow-derived cells contribute to pulmonary vascular remodeling in
hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Chest*, in press
88. Tsuboi K, Kawada H, Toh E, Tsuma M, Nakamura Y, Sato T, Ando K, Mochida J, Kato S,
Hotta T: The potential and origin of hematopoietic population in human skeletal muscle.
Leukemia Res, in press
89. Tsuchiya A., Heike T., Fujino H., Shiota M., Umeda K., Yoshimoto M., Matsuda Y., Ichida
T., Aoyagi Y., Nakahata T.: Characterization of mouse hepatic stem/progenitor cells in a
novel culture system. *Gastroenterology*, in press.
90. Kawamura T., Ono K., Morimoto T., Wada H., Hirai M., Hidaka K., Morisaki T., Heike T.,
Nakahata T., Kita T., Hasegawa K.: Acetylation of GATA-4 is involved in the
differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *J Biol Chem*, in press.

IV. 研究会議発表者報告書（資料）

平成16年度厚生労働科学研究費補助金
「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」班会議

日 時：2004年6月18日（金）10:00-14:30

場 所：名古屋医療センター外来管理診療棟5F 第一会議室

TEL:052-951-1111

* 発表原稿はA4用紙で60部をご用意いたします。

* 発表時間は発表15分、質疑応答5分の計20分でお願いします。

(10:00-10:10)

はじめに
ご挨拶

名古屋医療センター 齋藤英彦
厚生労働省疾病対策課臓器移植対策室 井内 努

(10:10-11:10)

【司会：大阪大学大学院 仲野 徹】

1. がん抑制遺伝子PTENと幹細胞

大阪大学大学院 仲野 徹

2. 競合的SRCアッセイを用いた臍帯血移植片反応の解析

東海大学医学部 安藤 潔

3. GVHDマウスにおけるHGF遺伝子治療

兵庫医科大学 今戸健人、黒岩孝則、岩崎 剛、佐野 統、原 宏

(11:10-12:30)

【司会：東海大学医学部 加藤俊一】

4. 造血幹細胞の心血管系細胞への分化誘導

金沢大学がん研究所 高倉伸幸

5. Antibody-based protein microarray systemを用いた胎盤絨毛由来間質細胞培養上清の
サイトカイン・スクリーニング

東京大学医科学研究所 高橋恒夫、森 有加

6. 臍帯血移植時の移植有核細胞数・CD34・CFUの検討

東海大学医学部 吉場史朗

7. 非血縁者間臍帯血移植におけるレシピエントHLA抗体の重要性

兵庫県赤十字血液センター 荒木延夫、秋田真哉、河村久美子、能勢義介、
井本しおん、三戸 壽、兵庫医科大学 甲斐俊朗、原 宏

《 昼 食 12:30-13:30 》

(13:30-14:30)

【司会：兵庫医科大学 原 宏】

8. 臍帯血移植の安全性に関する検討

自治医科大学 小澤敬也、
東京大学医科学研究所 高橋恒夫、東京都赤十字血液センター 高梨美乃子

9. 小児急性白血病の非血縁臍帯血移植成績—齋藤班登録例について—

昭和大学藤が丘病院 磯山恵一、西平浩一

10. Ex vivo増幅 臍帯血造血幹細胞を用いた再生医療の問題点

京都大学大学院 伊藤仁也

1. がん抑制遺伝子 PTEN と幹細胞

大阪大学大学院医学系研究科 病理病態学
仲野 徹

<目的>

成体においても、いろいろな臓器に幹細胞が存在する。それぞれの臓器幹細胞は異なった性質を有しており、その未分化性維持にも異なった分子機構が関与していると考えられている。しかし、複数の幹細胞に共通して機能するシグナルも存在すると推定されており、「幹細胞性：stemness」の維持に重要な役割を果たしていると考えられている。フォスホイノシチド3リン酸キナーゼ (PI3K) のシグナルもその一つである。一方、がん抑制遺伝子 PTEN は、ヒトのがんにおいて非常に高頻度で変異が認められるがん抑制遺伝子である。PTEN は、PIP3 (フォスファチジルイノシトール3リン酸) を PIP2 (フォスファチジルイノシトール2リン酸) に脱リン酸化するフォスファターゼであり、PI3K のシグナルを負に制御する。PTEN を臓器特異的に欠損するマウスを作成し、PTEN/PI3K のシグナルの幹細胞維持における機能を解析した。

<方法>

PTEN のフォスファターゼドメインを loxP 配列ではさみこんだ floxed PTEN マウスを作成し、生殖細胞特異的、B 細胞特異的、ケラチノサイト特異的に cre リコンビナーゼを発現する、TNAP-Cre、CD19-Cre、Keratin-Cre マウスと交配をおこない、それぞれの臓器において PTEN を特異的に欠損する、すなわち、PI3K のシグナルが増強されるマウスを作成した。

<結果>

1. 生殖細胞特異的に PTEN を欠損するマウスでは、オス新生仔において両側性のテラトーマが発症した。また、マーカー遺伝子の発現から、一旦生殖細胞に分化した後、脱分化が生じたことが明らかとなった。
2. また、in vitro において、未分化な生殖細胞である始原生殖細胞から、胚性幹細胞 (ES 細胞) に類似した性質を持つ胚性生殖細胞 (EG 細胞) への脱分化の効率も著しく向上していた。
3. B 細胞特異的に PTEN を欠損するマウスでは、腹腔内・胸腔内に存在し、自己複製能を持つ B 細胞亜群である B1 細胞の増加が認められた。
4. ケラチノサイト特異的 PTEN 欠損マウスでは、ケラチノサイトの増殖が亢進していた。また、基底層において分裂している細胞の比率が増加していた。

<考察ならびに今後の方針>

我々の結果、および、神経幹細胞特異的に PTEN を欠損させた Hong Wu らの結果から、PTEN の欠損は、少なくとも、一部の臓器においては、幹細胞の数を増加させる機能があると考えられた。今後、マウス骨髄細胞やヒト臍帯血において、PI3K のシグナル、あるいは、その下流のセリン・スレオニンキナーゼである Akt/PKB のシグナルを操作し、幹細胞の動態に対する影響を解析する予定である。

平成 16 年度厚生科学研究補助金

「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」班会議

平成 16 年 6 月 18 日 於 名古屋医療センター 第一会議室

2 競合的 SRC アッセイを用いた臍帯血移植片対移植片反応の解析

班員：東海大学医学部血液腫瘍内科 堀田知光

協力者：東海大学医学部再生医学センター 安藤 潔、八幡 崇

[目的]

ヒト造血幹細胞の適切なアッセイは体外増幅幹細胞や複数臍帯血移植を評価する上でますます重要性が高まっている。近年、造血幹細胞の培養条件や細胞周期により移植後のホーミング能が影響を受けることが知られている。また、複数臍帯血移植の臨床においては最終的に単一ドナー由来の造血系が優勢になることが観察されているがその機序は不明である。更に、再構築された免疫能がどのような MHC 拘束性を持つようになるのかという問題も今後の課題である。

われわれは以前の本会議において新たに開発された NOG マウスを用いることにより従来マウスでは評価が困難であった T 細胞系の再構築が可能になることを報告した。(J Immunol 169, 204-209, 2002) 今回は前回報告した競合的 SRC アッセイを用いて複数臍帯血移植における移植片対移植片反応のエフェクター細胞について解析した。

[方法と結果]

臍帯血より純化した CD34 陽性細胞をドナー毎に GFP あるいは YFP 遺伝子でマーキングし、生後 7 週齢から 9 週齢の NOG マウスに 250 cGy の X 線を照射後、尾静脈より移植した。9 週目以降から GFP および YFP 陽性の T 細胞の出現も検出されたにもかかわらず最長移植後 24 週まで GFP および YFP 陽性細胞の存在比率は安定して維持され、移植細胞数比 (GFP/YFP) と生着細胞数比の間には $r=0.623$ の有意の相関が認められた。

次に CD34 陽性細胞とともに CD34 陰性単核球細胞を移植すると GFP、YFP いずれかの細胞のみが生着した。この移植片対移植片反応は CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞、あるいは CD4-CD8-細胞単独では惹起されなかった。次にこれらの組み合わせで移植したところ CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞を組み合わせた場合にのみ移植片対移植片反応が再現された。

[考察]

複数臍帯血幹細胞移植の臨床において観察されるドナーキメリズムの偏りが本アッセイにより再現され、CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の共存により移植片対移植片反応が惹起された。アロ特異的なヘルパー T 細胞がアロ HLA 抗原を認識し、アロ特異的なキラー T 細胞を活性化する機序が推定された。

GVHDマウスにおける HGF遺伝子治療

兵庫医科大学 総合内科学
血液・腫瘍科
リウマチ・膠原病科

今戸 健人¹ 黒岩 孝則² 岩崎 剛²
佐野 統² 原 宏¹

HGF(Hepatocyte Growth Factor: 肝細胞増殖因子)とは

1984年、肝細胞の増殖因子として精製される。
現在では、肝臓のみならず、腎臓・肺・小腸等の上皮組織に対しても

- ・増殖促進(mitogenesis)
- ・遊走促進(matogenesis)
- ・形態形成誘導(morphogenesis)
- ・抗アポトーシス(anti-apoptosis)

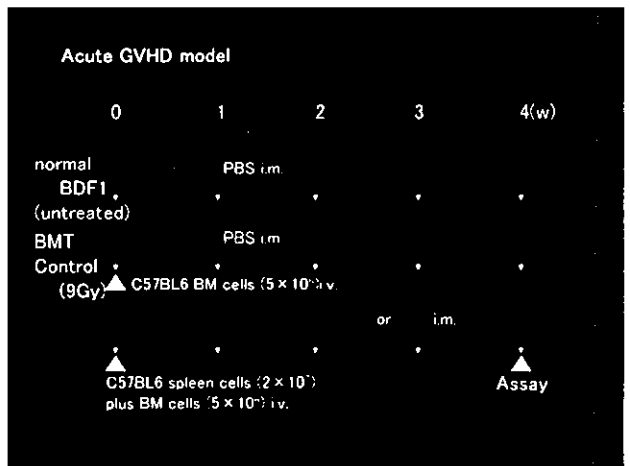
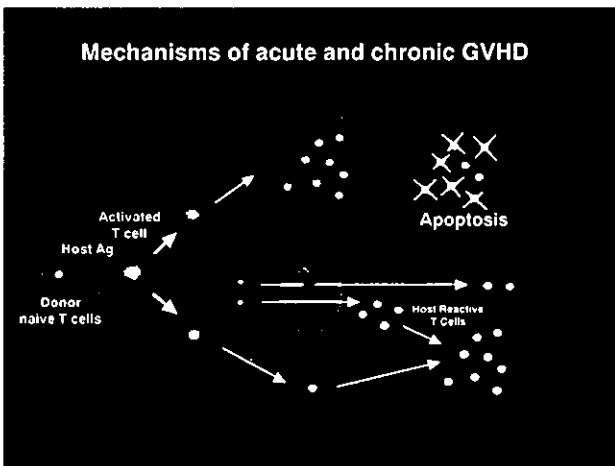
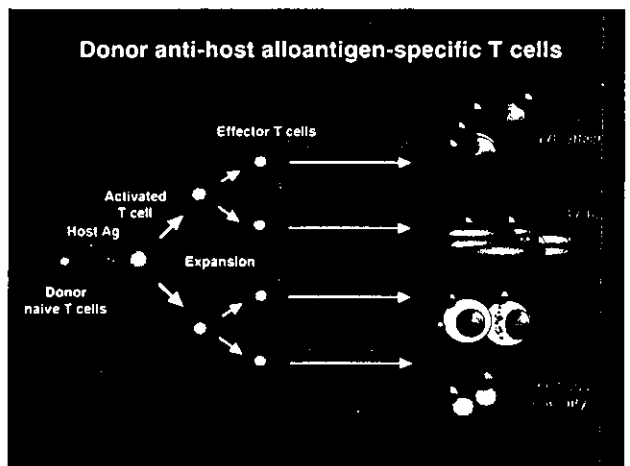
をもつことが判明している

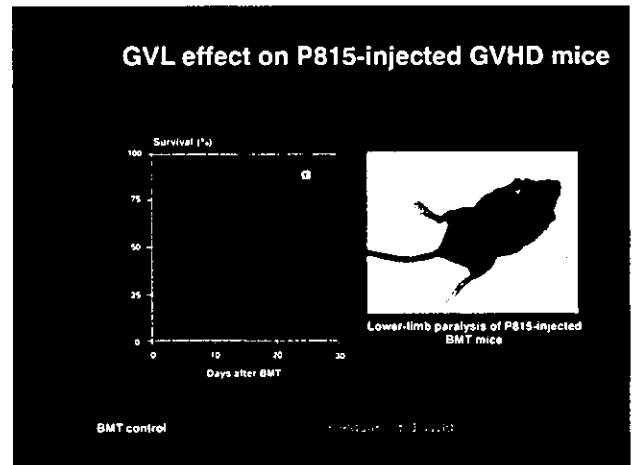
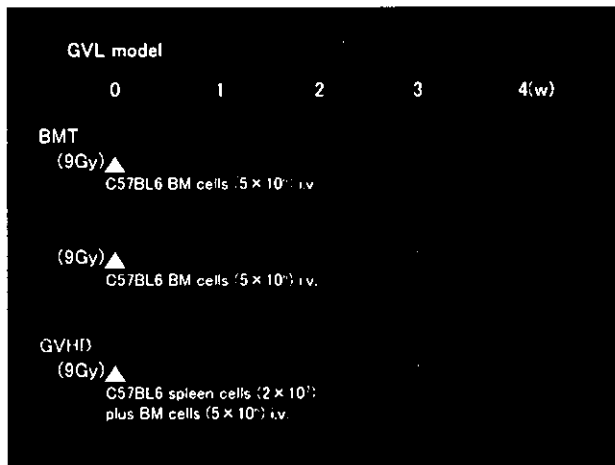
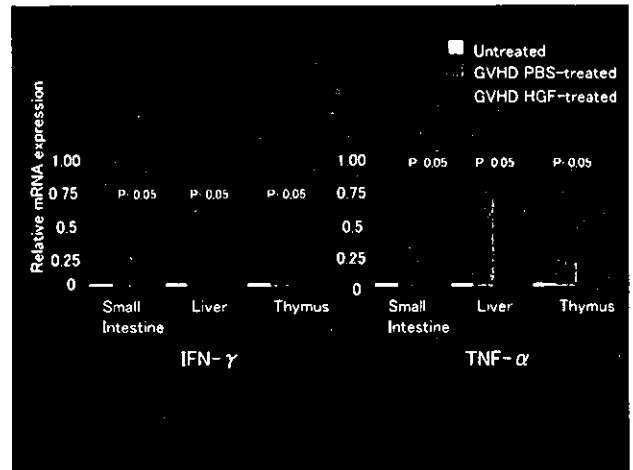
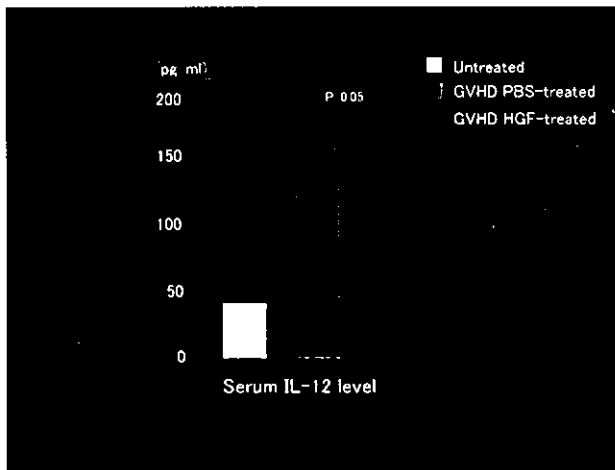
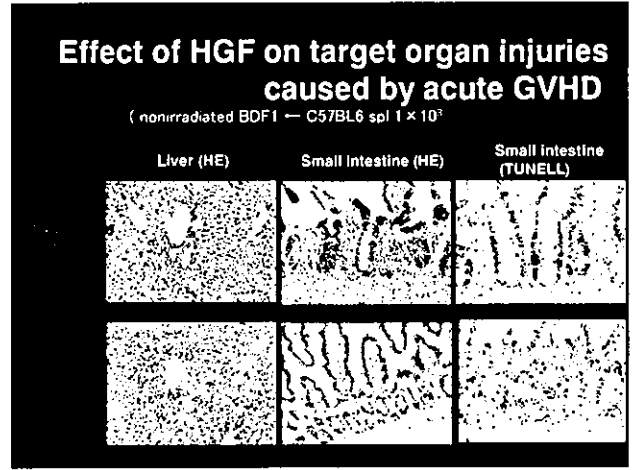
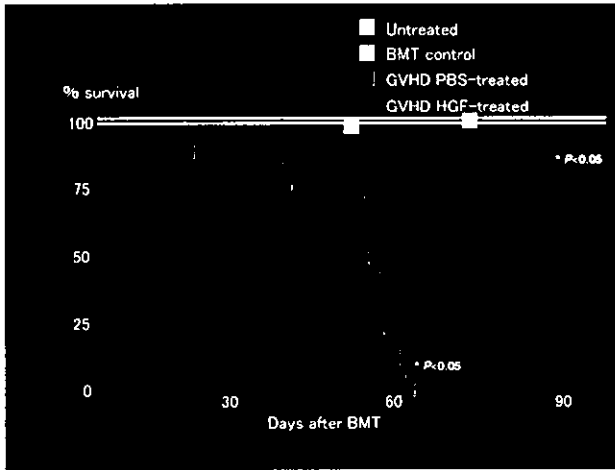
また大阪大学臨床遺伝子治療学教室では、閉塞性動脈硬化症の患者に対し、HGF遺伝子を用いた下肢血行再建の臨床試験が進行中である

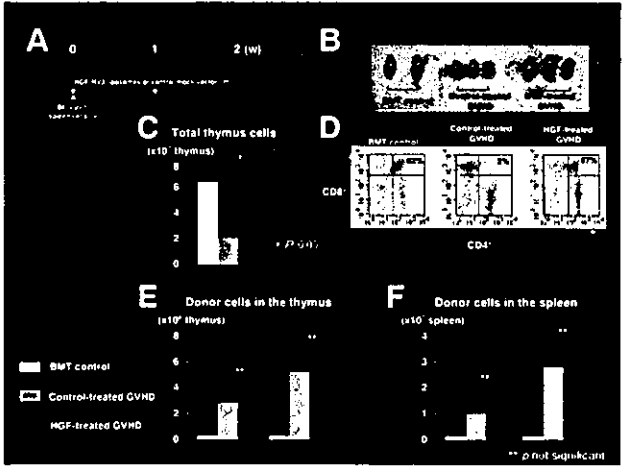
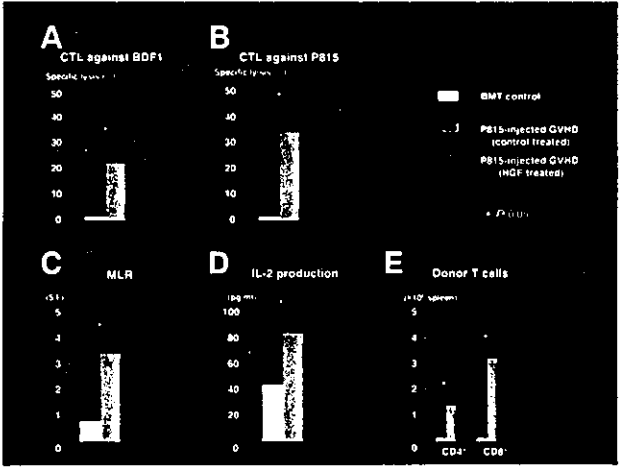
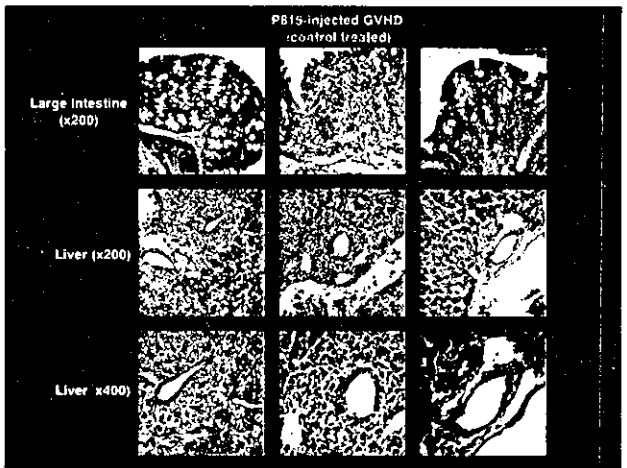
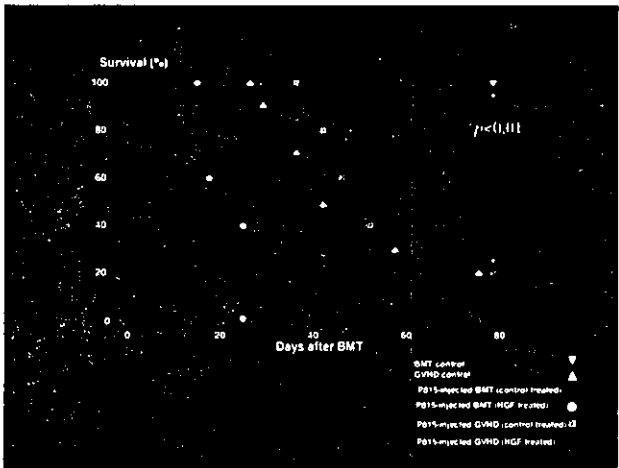
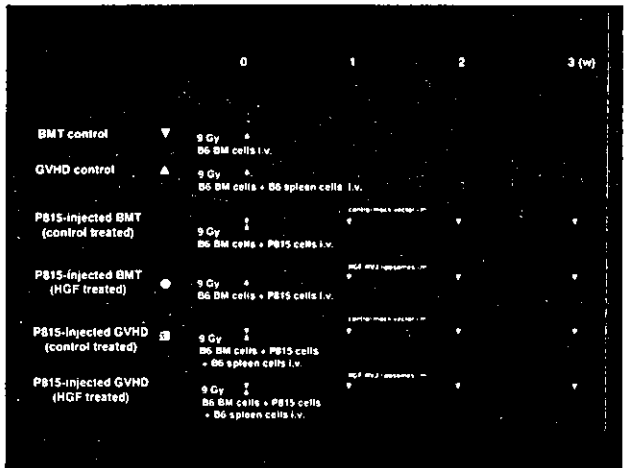
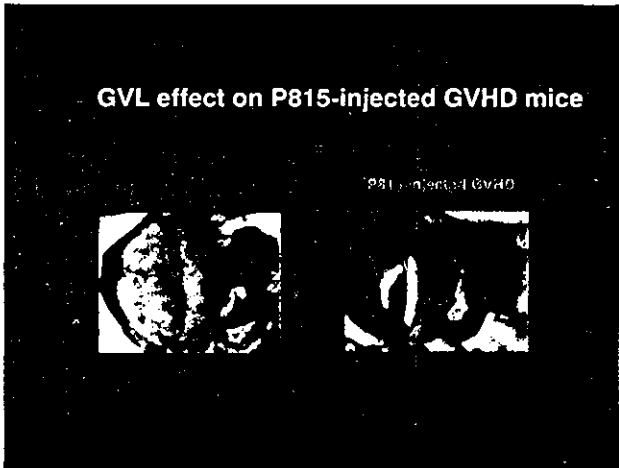
兵庫医科大学 総合内科学
血液腫瘍科・リウマチ膠原病科 旧第2内科。では、GVHDマウスモデルに対しHGF遺伝子導入を行い

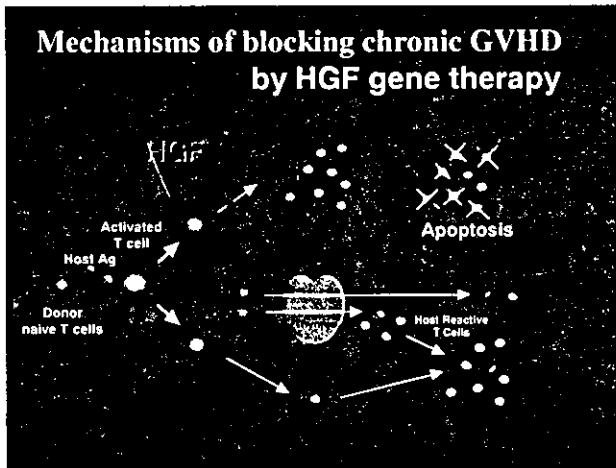
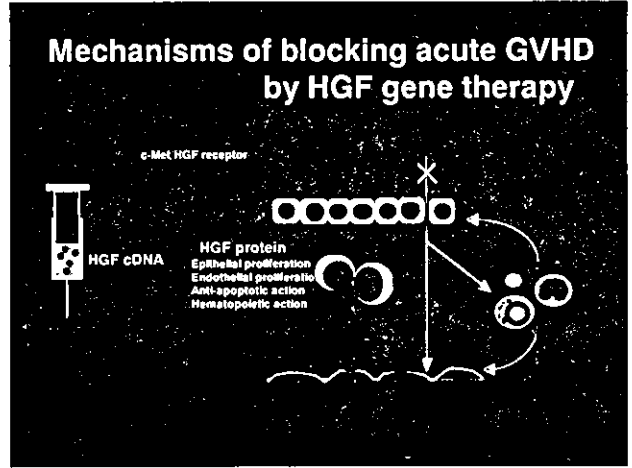
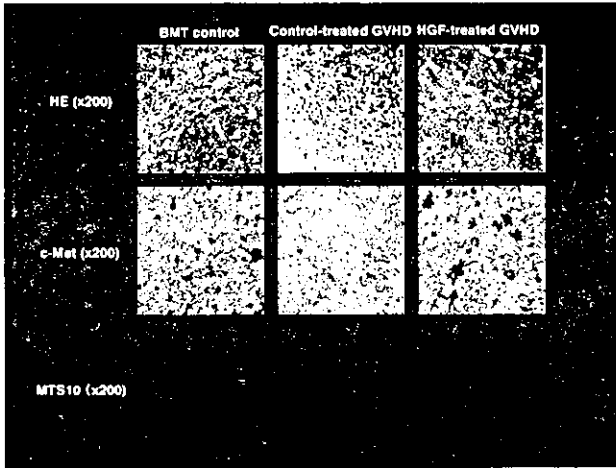
- 1 HGFが骨髄移植後のGVHDを抑制し造血回復を促す
Kurowa T et al 2001 The Journal of Clinical Investigation
- 2 HGFがGVHDを抑制しつつGVL効果を維持する
Imado T et al 2004 Blood online

ことを、これまで報告してきた









は、

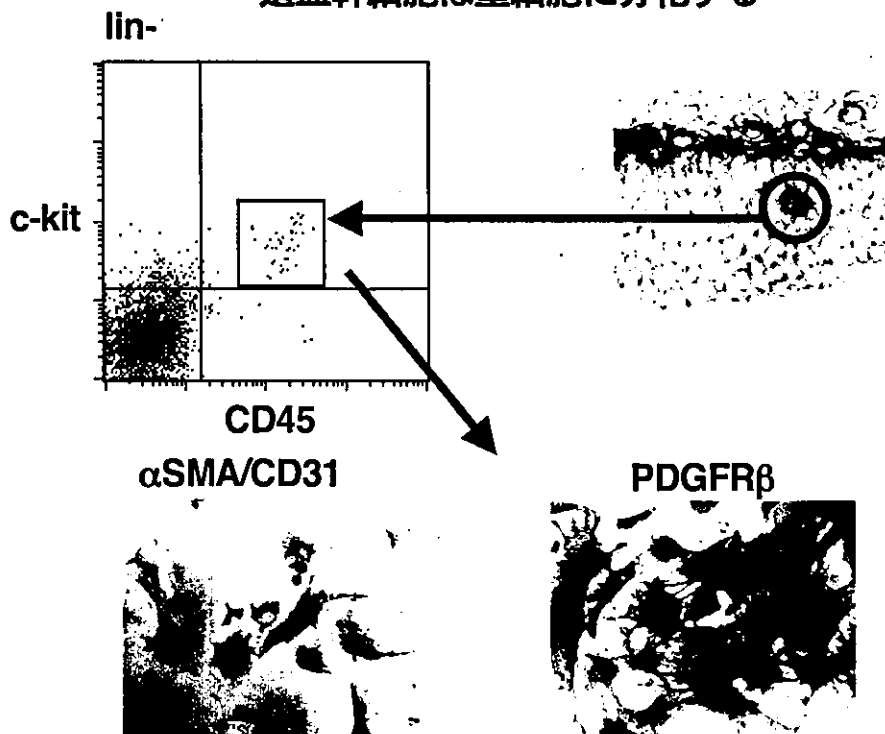
- 1 前処置による腸管からのエンドキシン流入を抑制し急性GVHDを抑制する。
- 2 これまで臨床的に用いられている免疫抑制剤と違い、CTLなどのT細胞機能が維持されるため、GVHD効果を維持する。
- 3 胸腺髄質の障害をブロックするため、ドナー骨髄由来のホストに反応するリンパ球が胸腺で除去され慢性GVHDの発症を抑制する。

4. 課題名：造血幹細胞の心血管系細胞への分化誘導

高倉伸幸（金沢大学がん研究所、細胞分化研究分野）

近年、骨髄細胞を虚血領域に移植して、血管新生を誘導する血管治療が多くの施設で行われてきている。この治療概念は骨髄内には血管内皮前駆細胞が存在しており、無血管領域に新しい血管を再生するという実験結果に立脚していたが、最近マウスを用いた実験では、移植された骨髄由来血管内皮細胞は長期には再生血管に貢献していないことから、本治療による効果は骨髄中の種々の血液細胞による血管新生誘導分子によるものと考えられるに至ってきている。しかし、いずれせよ、再生・新生血管は脆弱で長期の血管維持がなされず、退縮する危惧が持たれている。血管の構造的安定化は血管内皮細胞の周囲にペリサイトや血管平滑筋細胞などの壁細胞が裏打ち接着して誘導されることから、血管の再生を誘導する治療においては壁細胞の新生血管への動員および内皮細胞への接着を誘導して血管退縮を抑制する必要がある。そこで我々は今回造血幹細胞の壁細胞への分化につき検討し、造血幹細胞は胎児期、成体いずれの時期においても壁細胞に分化する能力があることを解明し得た。特に成体骨髄から壁細胞への分化経路においては、造血幹細胞から一旦 CD11b 陽性の単球・マクロファージ系の細胞に分化してから生じることが明らかになった。これら壁細胞前駆細胞を大腿動脈結紮による虚血領域に移植することで、血管の再生を誘導するとともに壁細胞に分化し、血管の脆弱性の一つの指標である、血管透過性（浮腫）を抑制した。これらから、今後血管治療においては壁細胞の分化を支持する造血幹細胞移植が適する治療法と考えられた。

造血幹細胞は壁細胞に分化する



「臍帯血を用いた造血細胞移植の確立に関する研究」 班会議

2004年6月18日(金)

名古屋医療センター外来管理診療棟 第一会議室

胎盤由来間質細胞を用いた再生医療

5. 「Antibody-based protein microarray system を用いた

胎盤絨毛由来間質細胞培養上清のサイトカイン・スクリーニング」

高橋恒夫 森 有加 高橋理子

東京大学医科学研究所 細胞プロセッシング研究部

我々は、これまで、胎盤絨毛由来間質細胞(PMCs)の骨、軟骨、神経細胞への分化誘導能を調べるとともに、臍帯血造血幹細胞増幅支持能についても検討を行ってきた。PMCsの中には、骨髓由来間質細胞(BMMCs)と同等の増幅支持能を示すものがあり、現在、PMCsを支持細胞として増幅した CD34+細胞における NOD/SCIDマウスの骨髓再構築能を試験中である。

PMCsの性質については、FACSによる表面抗原の解析やサイトカイン等のメッセージの発現を確認、また、BMMCsとの差異を調べるため、DNAマイクロアレイ解析を行ってきた。

今回は、種々のサイトカインに対する抗体がスポットされているメンブレンを用いたマイクロアレイシステムを使い、PMCsの分泌するサイトカインのスクリーニングを行ったので報告する。

[方法]

24well マイクロプレートに 6×10^4 cells/well(各細胞 2well ずつ準備)で間質細胞を播種し、10%FBS 加 DMEM で3日間培養後、15Gy 放射線照射を行い、添加剤 BIT9500 を添加した IMDM に交換した(0.7ml/well)。さらに7日間培養後、上清を回収し、このうち 1ml をサンプルとして、サイトカイン・アレイを行った。

[結果]

PMCsとBMMCsの間でサイトカイン・アレイの結果に大きな差はみられなかった。

PMCsにおいて増幅支持能を有する細胞と支持能の低い細胞を比較すると、支持能の低い細胞は、より多くのサイトカイン(GM-CSF、G-CSF、HGF 等)、ケモカイン(MCP-2、MCP-3、MIP1-b、RANTES 等)を分泌していることが分かった。

[考察]

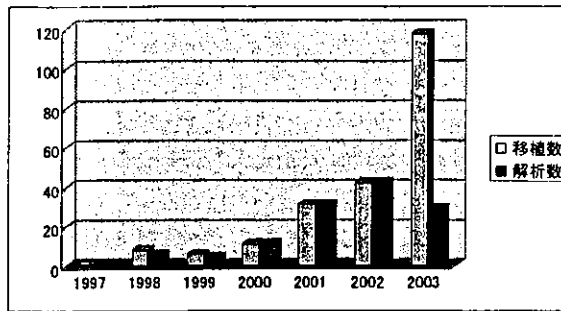
胎盤絨毛から得られる間質細胞の中には造血細胞を分化させてしまうものがあり、今回、未分化維持能を有する細胞と低い細胞で、分泌サイトカインの比較をおこなった。未分化の維持が出来ない細胞は、分泌するサイトカイン量がむしろ過剰となっており、また、多くのケモカインを分泌していた。未分化の維持に関して、今後の検討が必要と考えている。

移植細胞数と臍帯血移植結果

東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学
吉場史朗、加藤俊一

東海大学さい帯血バンク
佐藤 薫、佐藤真理、佐々木ひとみ、
板垣浩行、福澤由紀子、土田文子、
杉本達哉、中塩屋千絵、小林信昌

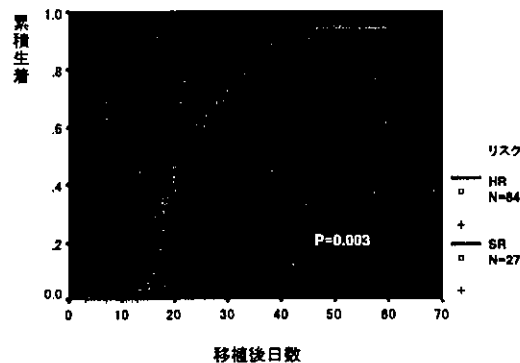
東海大学さい帯血バンク



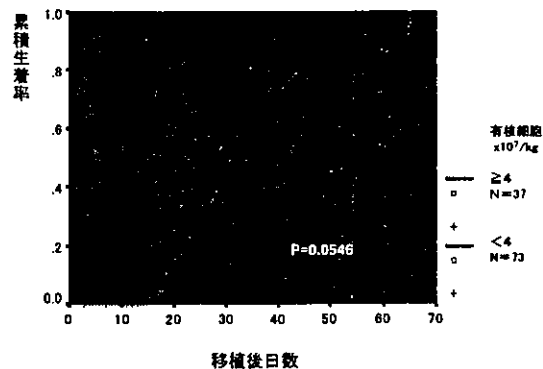
研究対象

- 症例数 125例
- 移植時期 1997年7月 ~ 2003年6月
- 移植時年齢 0 ~ 60歳 (中央値14歳)
- 移植時体重 7.4~78kg (中央値40kg)
- 疾患 腫瘍103例、非腫瘍22例
- 保存時細胞数/kg N=124 0.89~24.9x10⁷ (3.2)
- 移植時細胞数/kg N=110 1.1 ~27.1x10⁷ (2.9)
- 保存時CD34/kg N=124 0.15~14.45x10⁵(0.77)
- 移植時CD34/kg N= 37 0.17~3.50 x10⁵(0.6)
- 保存時CFU数/kg N=119 0.4 ~ 473x10³ (28.5)
- 移植時CFU数/kg N= 48 0 ~ 73.6x10³ (15.2)

移植時リスクと好中球生着



保存時細胞数と好中球生着



移植時細胞数と好中球生着

