

disease の維持が可能であったことから、GVT 効果が誘導できた可能性が高いと思われる。半年以上の生存が期待できない難治性腎細胞癌患者を対象としていたことを勘案すると、今後大規模臨床試験による検証を開始するに値する結果と考えられる。

一方、臍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。特に症例1のようにステロイド使用例では、この傾向が顕著になると思われる。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

臍帯血ミニ移植は、進行期腎細胞癌に対しても GVT 効果による抗腫瘍効果が期待できる可能性が示唆された。臍帯血移植は、HLA が2座以上不一致でも移植片として使用できるという利点がある。今後、臍帯血ミニ移植は、同種移植の適応が考慮されながら、適当なドナーを見出せない進行期腎細胞癌患者に対して有望な治療法となる可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takami A, Sugimori C, Feng X, Yachie A, Kondo Y, Nishimura R, Kuzushima K, Kotani T, Asakura H, Shiobara S, Nakao S. Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia

response. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Oct;34(8):703-9.

2. Ishiyama K, Takami A, Shiobara S, Koizumi S, Nakao S; Kanazawa University Hospital Haematopoietic Stem Cell Transplantation group. Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study. *Haematologica.* 2004 Jul;89(7):887-9.
3. Takami A, Asakura H, Koshida K, Namiki M, Nakao S. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect. *Haematologica.* 2004 Mar;89(3):375-6.
4. Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M, Hayashi T, Shibayama M, Orito M, Yoshida T, Namiki M, Nakao S. Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Int J Hematol.* 2005 Feb;81(2):159-61.
5. 高見昭良、中尾眞二. 接着分子多型と GVL 効果. *臨床血液.* 2004;45(3):183-8.

##### 2. 学会発表

1. Takami A, Nakao S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a single center experience. Abstract #17. Xth Congress of The International Society of Hematology, Asian-Pacific Division 2004
2. 高見昭良、中尾眞二. 当院におけるミニ移植. 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会合同総会. *臨床血液.*

2004;45(8):240a

- |  |                  |
|--|------------------|
| 3. 高松博幸、中尾眞二. 腎細胞癌に対する臍帯血を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植. 第27回日本造血幹細胞移植学会総会. 2004年 #PS2-14 | 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               |
| 4. 高見昭良、中尾眞二. 同種造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス感染に関する検討. 第27回日本造血幹細胞移植学会総会. 2004年 #PS19-8   |                  |

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
分担研究報告書

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細胞移植療法の確立に関する研究

分担研究者 豊嶋崇徳 九州大学病院遺伝子細胞療法部・助教授

研究要旨

胸腺由来 T 細胞が慢性 GVHD を発症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

MHC不適合、CD4依存性マウス骨髄移植(BMT)モデル[B6 (H-2b) →C3H/HeN(H-2d)]を用いて研究を行った。B6ドナーはMHC class IIノックアウト・マウス(II-KO)と野生型(wt)マウスを用いた。移植後は生存率、GVHD臨床スコア、病理スコアを用いてGVHDの診断、重症度判定を行った。また移植後のレシピエントの脾臓からCD4+T細胞を分離し、アロ応答性を検討した。  
(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。

C. 研究結果

D. 考察

II-KOドナーから骨髄移植を行うことによって胸腺のAPCにMHC class IIが発現せず、negative selection 機構に異常が生じたものと考えられた。その結果、自己応答性CD4+T細胞が出現し、病理組織学的に慢性GVHDが発症した。これらの結果から胸腺のAPC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。胸腺異常下に分化したT細胞はアロ応答性と自己応答性を示し、慢性GVHDにおいて自己免疫疾患様の病態がみられることに合致する。このように本モデルは、ヒト慢性GVHDに類似したよい動物モデルとして重要であると考えられる。

E. 結論

胸腺由来T細胞の慢性GVHD発症における役割が示された。

F. 健康危険情報

[wt B6 →C3H/HeN]において、ドナーT細胞を骨髄細胞とともに移植したところ急性GVHDの発症がみられた。T細胞除去骨髄移植ではGVHDの発症はみられなかった。対照的に、[II-KO B6 →C3H/HeN]においては、T細胞除去骨髄移植(TCD-BMT)であるにもかかわらず、移植後2ヶ月後よりGVHDの発症がみられ、臨床的に体重減少、皮膚の変化が顕著であった。病理学的には皮膚において、表皮萎縮、真皮線維化、毛嚢萎縮がみられ、慢性GVHDの発症が確認された。次に[wt B6 →C3H/HeN]、[II-KO B6 →C3H/HeN]両モデルのT細胞除去骨髄移植6週後に、レシピエントの脾臓よりCD4+T細胞を分離し、B6(ドナー)由来抗原提示細胞(APC)、C3H/HeN(レシピエント)由来APCとin vitroで培養し、アロ応答性を検討した。その結果、[wt B6 →C3H/HeN] TCD-BMT群ではドナー、レシピエント両者に反応せず、免疫寛容の状態であった。それに対し [II-KO B6 →C3H/HeN] TCD-BMT群のCD4+T細胞はドナー、レシピエント両者に応答した。

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Teshima T, Ferrara JLM: Pathophysiology of acute graft-versus-host disease. In: Soiffer R (ed): Stem Cell Transplantation for Hematologic Disorders, pp. 135-158, The Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2004

2. Duffner U, Maeda Y, Cooke KR, Reddy P, Ordemann R, Liu C, Ferrara JLM, Teshima T: Host Dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease.

J. Immunol 172(12): 7393-7398, 2004

3. 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: Peripheral blood circulating immature cell count predict CD34<sup>+</sup> cell yield in G-CSF-induced PBSC mobilization in healthy donors. Transfusion 44(4): 526-532, 2004

2. 学会発表

1. Teshima T: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation against solid tumors. The 11<sup>th</sup> Meeting of Transplantation and immunoregulation 21. 2004年11月27日. 東京

2. Teshima T: Role of antigen-presenting cells on graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Sep 1-4, 2004, Nagoya, Japan

3. 豊嶋崇徳: GVHDの発症メカニズム. 第46回小児血液学会. 2004年11月22-23日. 京都(シンポジウム)

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

## 厚生省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

### 分担研究報告書

膵臓癌患者における骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植時の抗腫瘍効果発現メカニズムに関する研究

分担研究者 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)

#### 研究要旨

膵臓癌は極めて難治性の腫瘍であり、新たな治療戦略が待望されている疾患のひとつである。本研究では、進行膵癌患者に対してNSTを行い、その安全性と有効性を評価するとともに、GVT発現のメカニズムを明らかにするため、治療経過中のTNF $\alpha$ 血中濃度を測定した。GVTを認めた症例では、GVHDとともに、血中TNF $\alpha$ の上昇を認めた。一方、治療後に腫瘍が増大した症例では、血中TNF $\alpha$ の上昇を認めなかった。これは、腫瘍局所で産生されるサイトカインが、NSTの際の抗腫瘍効果発現に何らかの役割を果たしていることを示すものであると考えられる。

#### A. 研究目的

固形腫瘍患者に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(NST)が近年試みられ、腫瘍が縮小するなどの臨床的効果が報告されている。しかしながら、その抗腫瘍作用(graft-versus-tumor effect=GVT)が発現するメカニズムはいまだ明らかでない。白血病などの造血器腫瘍に関しては、GVHDを発症した症例で再発率が減少すること、T細胞除去移植を行った症例で再発率が増加することなどから、ドナーT細胞による同種免疫反応がgraft-versus-leukemia(GVL)効果の発現に重要な役割を果たしていると考えられてきた。固形腫瘍の場合、比較的早期からNSTが試みられてきた腎臓癌では、GVTが認められた患者から腫瘍細胞特異的なCTL細胞株が樹立し得たとする報告もあり、腫瘍特異的な免疫反応がGVTの主要な機序であるとする考えがある一方で、腎癌は元来interleukin-2やinterferonなどのサイトカインに反応しやすい癌であることから、免疫細胞が分泌するサイトカイン

がGVTを誘導していると考えている研究者も多い。膵臓癌は極めて難治性の腫瘍であり、新たな治療戦略が待望されている疾患のひとつである。本研究では、進行膵癌患者に対してNSTを行い、その安全性と有効性を評価するとともに、GVT発現のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

#### (倫理面の配慮)

NSTおよびサイトカインの測定は、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

7名の進行膵臓癌患者に対してNSTを施行した。6名にはフルダラビン投与と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。2症例には、フルダラビンとブスルファンあるいはエンドキサンをを用いた前処置(Flu/Bu or 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。血清tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )の測定は、ELISAにより行った。

### C. 研究結果

6 症例の治療経過を、table. 1 に示す。Flu/TBI を前処置に用いた症例で、50 日以上経過観察できた 4 症例で、100%のドナー T 細胞キメラズムが確認された。6 症例中 1 症例で CR が、1 例で PR、2 症例で SD が得られた。これらの症例ではいずれも grade I-II の急性 GVHD あるいは慢性 GVHD を認めた。CR が得られた症例 (#5) の経過を以下に示す。44 才、男性、大血管および周囲リンパ節浸潤を認めた膵頭膵癌 (径 6cm) で放射線および抗癌剤投与行なったが良好な治療効果を得られず、2001 年 6 月 19 日に HLA I 座不一致 (A 座) の同胞より Flu/TBI を前処置とした同種造血幹細胞移植を施行した。1 ヶ月後の腹部 CT で腫瘍が消失したが、その後に腫瘍の消失に伴うと考えられる総胆管破裂 (金属ステント挿入部) による腹膜炎が原因で 8 月 16 日死亡した (day 57)。4 症例の TNF  $\alpha$  測定の経過を table. 2 に示す。CR が得られた症例では、day 21 の時点で、治療前値の約 9 倍まで上昇を認めた。急性 GVHD をみとめ、一定期間 SD が得られた症例 #4 でも、day 35 の時点で、治療前値の約 10 倍まで上昇を認めた。本症例は、平成 14 年 8 月に肝転移を伴う進行膵癌と診断され当科紹介入院。Gemcitabine 投与にて経過良好であったが、10 クール終了後より著明な骨髄抑制が出現、腫瘍増大傾向のため 8 月 20 日にミニ移植施行。徐々に腫瘍サイズ縮小傾向をみとめた。しかしながら、day 30 ごろより急性 GVHD が出現したため、ステロイド剤を使用したところ、急速な腫瘍の増大を認め、死亡した。一方、治療経過中 GVT が認められなかった症例では、経過中明らかな TNF  $\alpha$  の上昇を認めなかった。

### D. 考察

GVT をもたらしている effector 細胞としては、CD4 陽性あるいは CD8 陽性の T 細胞や、NK 細胞が想定されている。これらの細胞が殺細胞効果を表す際には、細胞が分泌するサイトカインが重要な役割を担っていると考えられている。TNF  $\alpha$  は、マクロファージ、好中球、NK 細胞、T 細胞が分泌する炎症性サイトカインであり、関節リウマチや慢性炎症性腸疾患で、病態に関与している。腫瘍に関しては、高濃度の TNF  $\alpha$  が肉腫の増殖抑制効果を有しているところから、ヨーロッパでは局所投与による治療が行われている。しかしながら、腫瘍が分泌する低濃度の TNF  $\alpha$  は、むしろ腫瘍細胞の増殖を誘導し、腫瘍周囲のマクロファージを活性化して、血管新生が促されることが報告されている。膵臓癌の場合も、むしろ進行した症例で血清の TNF  $\alpha$  が高値を示すことが報告されている。しかしながら、今回の検討では、むしろ GVT を認めた症例で、TNF  $\alpha$  の上昇を認めた。これはおそらく、特異的免疫反応に誘導された腫瘍局所のマクロファージの活性化によって、局所の TNF  $\alpha$  濃度が著増したためではないかと考えられる。高濃度の TNF  $\alpha$  は、腫瘍血管の破壊をもたらし、このために、腫瘍が壊死に陥ると考えられている。ことに CR を得た症例では、極めて速やかな腫瘍の退縮を認めており、細胞性免疫のみならず、局所におけるサイトカインの産生が GVT の発現に何らかの役割を果たしていると考えられる。

### E. 結論

進行膵臓癌に対して、NST は有効な治療であると考えられる。GVT を認めた症例では、血清 TNF  $\alpha$  の上昇を認めており、局所で産生されるサイトカインが、腫瘍効果の発現に何らか

の役割を果たしていると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Choi I, Abe Y, Ohtsuka R, Matsushima T, Tachikawa Y, Nagasawa E, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K. Successful treatment with nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia complicated with pulmonary infection. *Int J Hematol.* 2004;79:92-94.

2) Abe Y, Matsushima T, Tachikawa Y, Nagasawa E, Nishimura J, Nawata H, Muta K. Successful bone marrow transplantation from an unrelated donor in a heavily transfused patient with severe aplastic anemia using fludarabine-based conditioning. *Int J Hematol* 2005 Jan;81(1):81-82.

3) 永澤恵理子、安部康信、松島孝充、崔日承、立川義倫、

大塚理恵、石倉英樹、西村純二、稲葉頌一、名和田新、牟田耕一郎:

第1再発期に骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植を施行した高齢者(70歳)急性骨髄性白血病. *臨床血液.* 45: 167-169, 2004.

2. 学会発表

1) Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation as immunotherapy for pancreatic carcinoma and other solid tumors; a possible role for TNF $\alpha$   
Koichiro Muta, Tetsuhide Ito, Koji Nagafuji, Yasunobu Abe, Eishi Baba, Takamitsu Matsushima, Kenji Mitsuki, Shuji Nakano, Hajime Nawata, Mine Harada  
2004 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (New Orleans)

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

Table 1. Treatment Outcome (2004.5.16)

Case	age/ sex	Primary organ	Conditioning Regimen	Chimerism T cell	GVHD	Outcome
------	-------------	------------------	-------------------------	---------------------	------	---------

1	64/M	Pancreas	Flu/Bu	100%	chronic (gut, liver)	PD, died of GVHD (day 189)
2	44/M	Pancreas	Flu/TBI	100%	acute (I)	CR, died of peritonitis (day 57)
3	62/M	Pancreas	Flu/TBI	34% (day 14)	N/A	PD, died of PD (day 28)
4	51/F	Pancreas	Flu/TBI	100% (day 42)	acute (II)	SD, died of PD (day 122)
5	48/M	Pancreas	Flu/Cy	45% (day 42)	N/A	PD, died of PD (day 54)
6	60/M	Pancreas	Flu/TBI	100%	acute (II)	SD, died of PD (day 200)
7	54/M	Pancreas	Flu/TBI	77% (day28)	N/A	Arrive on day 43

Table 2. Blood level of TNF  $\alpha$  (pg/ml)

Case	Before NST	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
2	14.1	26.0	120.5	33.8	38.5	35.6
3	12.8	18.1	13.2	14.8	21.3	24.5
4	11.0	24.1	22.0	73.8	106.8	42.3
5	60.1	71.0	ND	ND	ND	ND

TNF  $\alpha$  was measured by ELISA



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, <u>Harada M</u> , Tanimoto M	Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization.	Br J Haematol	124	190-194	2004
Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, <u>Harada M</u>	Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies.	Bone Marrow Transplant	33	279-289	2004
Tanaka K, Yamada M, Ono T, Noguchi Y, Uenaka A, Ota S, Hata H, <u>Harada M</u> , Tanimoto M, Nakayama E	Inhibition of RL male 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the Rlakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation.	Cancer Sci	95	1-6	2004
Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, Gondo H, <u>Harada M</u> , Sakamaki H, Yajima T, Iwao Y, Hibi T, Okamoto S	Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	33	431-434	2004
Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto-Kaneda K, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, <u>Harada M</u>	Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors.	Transfusion	44	526-532	2004
Kunisaki Y, Masuko S, Noda M, Inayoshi A, Sanui T, Harada M, Sasazuki T, Fukui Y	Defective fetal liver erythropoiesis and T lymphopoiesis in mice lacking the phosphatidylinositol 3-kinase receptor.	Blood	103	3362-3364	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	12	41-45	2004
Karube K, Oshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzuyama J, Utsunomiya A, Harada M	Expression of FoxP3, a key molecule in CD4+CD25+ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells.	Br J Haematol	126	81-84	2004

Fujishima H, Kikuchi I, Miyanaga D, Ueda A, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S	Phase I study of CPT-11 and bolus 5-FU/1-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	9	92-97	2004
Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, Takahashi S, Sakamaki H, Karasuno T, Sao H, Kadera Y, Hirabayashi N, Okamoto S, Harada Miwato K, Maruta A, Tanimoto M, Kawa K	Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A Large-Scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Int J Hematol	79	495-500	2004
Haro T, Shimoda K, Kakumitsu H, Kamezaki K, Numata A, Ishikawa F, Sekine Y, Muromoto R, Matsuda T, Harada M	Tyrosine kinase 2 interacts with and phosphorylates receptor for activated C Kinase-1, a WD motif-containing protein.	J Immunol	173	1151-1157	2004
Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Matsuda T, Nakayama K-I, Harada M	The role of Tyk2, Stat1 and Stat4 in LPS-induced endotoxin signals.	International Immunology	16	1173-1179	2004
Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M	Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients.	Bone Marrow Transplant 34	34	909-914	2004
Ohtsubo K, Takase K, Nagafuji K, Henzan K, Henzan H, Tanimoto T, Fukuda T, Miyamoto T, Inaba S, Harada M	Nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation for treatment of myelodysplastic syndrome complicated by recent intracerebral hemorrhage.	Am J Hematol	77	400-404	2004
Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, Nakamura K, Nagatoshi Y, Kanemaru T, Shimoda K, Shimoda S, Miyamoto T, Okamura J, Shultz LD, Harada M	Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells.	The FASEB Journal/FJ Express			2004
Gondo H, Himeji D, Kamezaki K, Numata A, Tanimoto T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Nagafuji K, Miyamoto T, Ishikawa F, Shimoda K, Inaba S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Nakashima H, Otsuka T, Kato K, Kuroiwa M, Higuchi M, Shibuya T, Kamimura T, Kuzushima K, Tsurumi T, Kanda Y, Harada M	Reconstitution of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific T-cells following stem cell transplantation.	Int J Hematol	80	441-448	2004

Isobe T, Tanimoto TE, Nakaji G, Miyamoto T, Yamasaki S, Takase K, Mumata A, Fukuda T, Nagafuji K, Inaba S, Harada M	Autoimmune thrombocytopenia with clonal expansion of CD8-positive T cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma.	Bone Marrow Transplant(on live version)			2004
Henzan H, Yoshimoto G, Okada A, Nagasaki Y, Hirano G, Takase K, Tanimoto T, Miyamoto T, Fukuda T, Nagafuji K, Harada M	Myeloid/natural killer cell blast crisis representing an additional translocation, t(3;7)(q26;q21) in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia.	Ann Hematol	83	784-788	2004
Tatsugami K, Eto M, Harano M, Nagafuji K, Omoto K, Katano M, Harada M, Naito S	Dendritic-cell therapy after non-myeloablative stem-cell transplantation for renal-cell carcinoma.	Lancet Oncol	5	750-52	2004
Fujishima H, Kikuchi I, Miyanaga O, Ueda A, Mitsugi K, Harada M and Nakano S.	Phase I Study of CPT-11 and Bolus 5-FU/1-Leucovorin in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Int. J.	Clin. Oncol.	9	92-97	2004
Tarumoto T, Nagai T, Ohmine K, Miyoshi T, Nakamura M, Kondo T, Mitsugi K, Nakano S, Muroi K, Komatsu N, Ozawa K	Ascorbic acid restores sensitivity to imatinib via suppression of Nrf2-dependent gene expression in the imatinib-resistant cell line	Experimental Hematology	32	375-381	2004
Mitsugi K, Nakamura T, 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	12	41-45	2004
Duffner U, Maeda Y, Cooke KR, Reddy P, Ordemann R, Liu C, Ferrara JLM, Teshima T	Host Dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease	J Immunol	172	7393-7398	2004
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	Peripheral blood circulating immature cell count predict CD34+ cell yield in G-CSF-induced PBSC mobilization in healthy donors	Transfusion	44	526-532	2004

Teshima T, Ferrara JLM	Pathophysiology of acute graft-versus-host disease.	In: Soiffer R (ed): Stem Cell Transplantation for Hematologic Disorders		135-157	2004
Takami A, Asakura H, Koshida K, Namiki M, Nakao S.	Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect.	Haematologica	89	375-376	2004
Ishiyama K, Takami A, Shiobara S, Koizumi S, Nakao S; Kanazawa University Hospital Haematopoietic Stem Cell Transplantation group.	Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study.	Haematologica	89	887-889	2004
Takami A, Sugimori C, Feng X, Yachie A, Kondo Y, Nishimura R, Kuzushima K, Kotani T, Asakura H, Shiobara S, Nakao S.	Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia response.	Bone Marrow Transplant.	34	703-709	2004
Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M, Hayashi T, Shibayama M, Orito M, Yoshida T, Namiki M, Nakao S.	Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma.	Int J Med.	81	159-161	2005
高見昭良, 中屋眞二.	接着分子多型とGVL効果.	臨床血液	45	183-188	2004
Choi I, Abe Y, Ohtsuka R, Matsushima T, Tachikawa Y, Nagasawa E, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K.	Successful treatment with nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia complicated with pulmonary infection.	Int J Hematol.	79	92-94.	2004
Abe Y, Matsushima T, Tachikawa Y, Nagasawa E, Nishimura J, Nawata H, Muta K.	Successful bone marrow transplantation from an unrelated donor in a heavily transfused patient with severe aplastic anemia using fludarabine-based conditioning.	Int J Hematol	Jan;81 (1)	81-82.	2005

<p>永澤恵理子、安部康信、松島孝充、崔日承、立川義倫、大塚理恵、石倉英樹、西村純二、稲葉頌一、名和田新、羊田耕一郎</p>	<p>第1再発期に骨髄非破壊の同種末梢血幹細胞移植を施行した高齢者(70歳)急性骨髄性白血病.</p>	<p>臨床血液</p>	<p>45</p>	<p>167-169</p>	<p>2004</p>
--	---	-------------	-----------	----------------	-------------