

増幅した CB リンパ球の活性化の指標として、CD25、CD28、CD69、CD122、HLA-DR、及びアポトーシス関連因子として CD95 の陽性率について解析した(Fig. 5)。

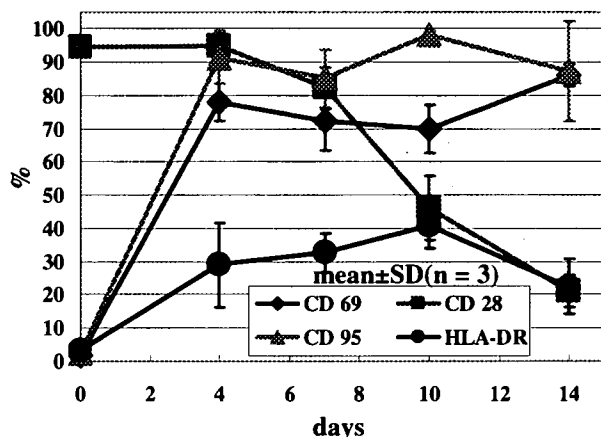
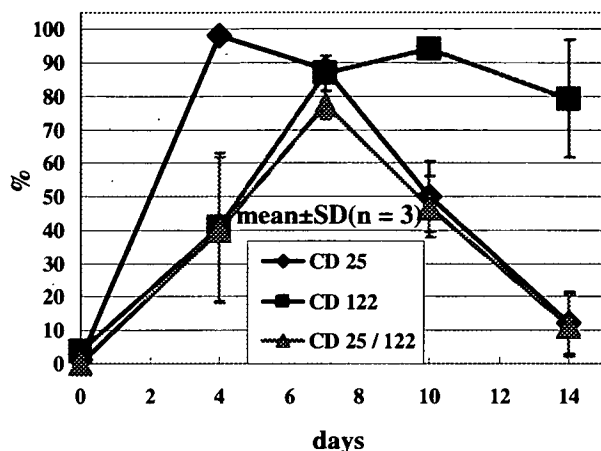


Fig. 5 活性化培養による活性化マーカー、アポトーシス関連因子の発現変化

IL-2 レセプターである CD25、CD122 は解凍時にはほとんど確認できなかったが、活性化培養を行うことにより陽性率の上昇が見られた。しかし高親和性レセプターである CD25(IL-2R α鎖)は OKT-3 刺激を排除した 7 日目以降著しく低下した。一方で低親和性レセプターである CD122(IL-2Rβ鎖)は 7 日目以降も高い陽性

率を保っていた。

HLA-DR の陽性率は 40.0%ほどの上昇しか得られなかったが、CD69 の陽性率は活性化培養期間中高い陽性率を保っていた。また補助刺激因子(B7 分子)のレセプターである CD28 は CD25 と同様に OKT-3 刺激が排除された 7 日目以降著しい減少が見られた。

またアポトーシス関連因子である CD95(Fas)は活性化培養後上昇し、培養期間を通じて 90.0%程度の陽性率を保っていた。

解凍後の CB は Effector T 細胞(Effector)、Naïve T 細胞(Naive)を主とした細胞集団であり Effector Memory 細胞(E. M.)、Central Memory 細胞(C. M.)は僅か数%であった。活性化培養の結果 Effector、Naïve は減少し、E. M.及び C. M.の陽性率が上昇する傾向にあり、14 日目では E. M.が 60.0%ほどの陽性率を示した。一方で C. M.の陽性率は 10 日目以降減少する傾向にあった。

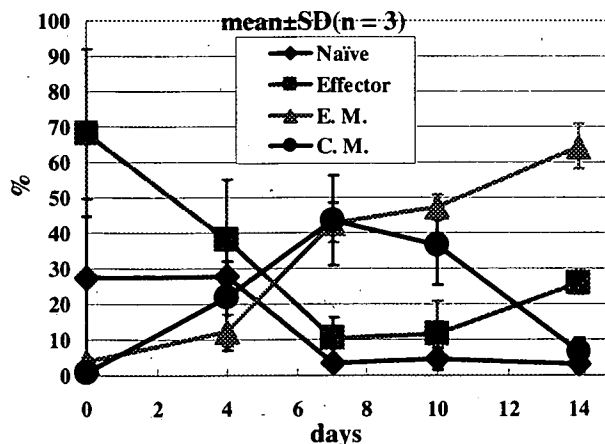


Fig. 6 活性化培養による T 細胞メモリー分画の変化

D. 考察

今回の検討により、培養 Bag で培養することにより総細胞数で約 50.0 倍、リンパ球数で 150.0 倍の増幅が得られた。しかし、今回の検討で良好な増殖を示した CB は 1 つだけであり、他の 2 つは 10 倍程度の増殖に留まった。この原因として培養方法を統一するために細胞数が十分でない状態で拡大培養を行ったこと、ならびに個々の CB の増幅能(サイトカインに対する反応性など)の差によるものかと考えられた。

今後臨床応用に向け培養方法を決定していく際、ある程度一定以上の増幅率を得ることが製品の品質を確保、保証する上で要求される。したがって今回検討に用いた培地の添加日を固定する方法だけでなく、至適な細胞濃度を加味した更なる培養法の検討が必要であると考えられた。

フローサイトメトリーを用いた解析では CB を活性化培養することにより、CD3 陽性細胞を主とする細胞集団を選択的に増幅することができることが確認された。また、今回の培養において活性化 T 細胞が発現する HLA-DR 及び CD 69 の発現率の上昇が確認された。解凍時の CB ではいずれも 3.0%以下の発現率であり、IL-2 及び抗 CD 3 抗体刺激により発現が促されたと考えられた。このことから OKT-3 と IL-2 を用いた活性化培養は CB リンパ球を活性化しうることが確認された。

また、本培養法では免疫に係る迅速か

つ効果的な二次応答、三次応答に重要な E. M.等の記憶 T 細胞を増幅することが可能であった。これらのことから本法により選択的に増幅した臍帯血リンパ球を用いて CB 活性化リンパ球輸注を行った際、迅速な免疫応答が行われ、GVL 効果が発揮できる可能性が示唆された。

今後 IFN- γ 、Perforine 等の測定や ATP assay を用いた解析により活性化培養を行った CB リンパ球が細胞傷害性能を有しているか検討が必要である。また、活性化した CB リンパ球をマウスへ移植し、CB 活性化リンパ球輸注の安全性についての検討も必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H. 特許

特筆すべき事項なし。

分担研究報告書

4. 造血幹細胞の自己複製能の機序解明に関する研究

4-1 Wnt/ β -catenin 経路が造血幹/前駆細胞の増殖、分化に及ぼす影響について

分担研究者：田中 宏和、金倉 譲

研究協力者：松村 到

（先端医療センター研究所 血液再生研究グループ、

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

研究要旨

Wnt シグナル経路は、造血細胞の未熟性維持に重要であることが示されているが、その機序については未だ不明な点が多い。本分担研究では昨年度までに、GSK-3 阻害剤による内因性の β -catenin の活性化が、造血幹/前駆細胞におけるサイトカイン存在下での増殖のみでなく、系統決定に重要な転写因子に作用することでその分化に影響を与えていることを示してきた。本年度はさらに内因性の β -catenin の活性化による造血幹細胞の系統決定についてより詳細な検討を行った。

ヒト臍帯血由来 CD34+細胞を用いて paired daughter cells assay を行ない、内因性の β -catenin の活性化が細胞分裂の頻度、さらには分裂後の娘細胞の分化度に及ぼす影響について検討を行った。その結果、ヒト CD34+細胞が CD38-から CD38+へと分裂、成熟し、さらに分化していく過程において、 β -catenin は CD38-細胞の分裂を抑制すると同時に CD38+細胞の分化の方向性を骨髓球系から赤芽球、巨核球系へと変化させていると考えられた。またマウス骨髓細胞を用いた検討から、成体内においても内因性の β -catenin が骨髓球系、及び赤芽球、巨核球への分化に必須の転写因子の活性を制御し、前駆細胞からの血球分化を調節している可能性が示唆された。

今後は異種移植の系を用いて、内因性の β -catenin の活性化が骨髓再建能、さらにはその後の血球分化に及ぼす影響について検討を行う予定である。

A. 研究目的

Wnt シグナル経路は、ES 細胞や造血幹細胞の未熟性の維持に重要であることが報告されている。この経路の活性は細胞内の β -catenin の発現量によって制御されており、これまでに活性型 β -catenin の強制発現系、及び Wnt 精製蛋白や Wnt 発現ストローマ細胞との共培養系を用いて Wnt/ β -catenin 経路を活性化することで、マウス及びヒト造血幹細胞の自己複製能、多分化能が維持されることが報告されている。一方でコンディショナルノックアウトマウスの解析から、血液細胞特異的に β -catenin をノックアウトしても造血幹細胞の自己複製、増殖には影響を与えないこと、また活性型 β -catenin を造血幹細胞に強制発現させることにより、長期骨髄再建能が障害され、すべての血球分化が阻害されるとの相反する報告がなされており、Wnt シグナルが造血幹細胞のいわゆる“stemness”を正にあるいは負どちらに制御しているのか、さらにはどのような分子機構により制御しているのかについては未だ解明されていない。

昨年度までに我々は造血幹/前駆細胞における内因性の β -catenin の機能を明らかにすることを目的として、造血幹/前駆細胞を GSK-3 阻害剤(GSK3 Inhibitor IX(6-Bromoindirubin-3-oxime: BIO):選択的かつ可逆的な ATP 競合阻害剤として GSK3 に作用し(IC₅₀=5nM)、その活性を抑制することにより内因性の β -catenin を活性化する)で処理することにより、内因

性の β -catenin を活性化した場合、その増殖、分化がどのように変化するのかについて検討を行い、以下のような結果を得た。

GSK-3 阻害剤(GI9)は、

1. ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞(CB hCD34+細胞) において内因性の β -catenin を活性化し得た。
2. CB hCD34+細胞のサイトカインによる増殖を濃度依存的に抑制した。
3. CB hCD34+細胞のサイトカインによる骨髄単球系細胞への分化を濃度依存的に抑制した。

また活性化 β -catenin は、

5. 骨髄球系細胞への分化に必須の転写因子 C/EBP α の機能を抑制し、赤巨核球系細胞への分化に必須の転写因子 GATA-1 の機能を増強した。

これらの結果から、GSK-3 阻害剤による内因性の β -catenin の活性化は、造血幹/前駆細胞におけるサイトカイン存在下での増殖のみでなく、系統決定に重要な転写因子に作用することにより、その分化に影響を与えていると考えられた。

本年度は引き続き内因性の β -catenin の活性化が、ヒト、及びマウス造血幹細胞の系統決定に及ぼす機構についてより詳細な検討を行った。

B. 研究方法

臍帯血より磁気ビーズ法にて CD34 陽性細胞を分離し、ヒト造血幹/前駆細胞(CB CD34+ hHSC/HPCs)を得た。臍帯血は

兵庫さい帯血バンクより供与された実験用臍帯血を用いた。

2. 分離した CB CD34+ hHSC/HPCs を用いて Paired daughter cells assay を行った。

CB CD34+ hHSC/HPCs を CD38+, -の各々に分けてサイトカイン(SCF, FL, TPO, IL-6, sIL-6R)添加無血清培地 QBSF-60 (Quality Biological社, MD) を 100 μ l 満たした 96 well プレート上に 1細胞/well ずつソーティングし、1 個の細胞が 2 個に分裂するまでの時間を測定した。さらに分裂した細胞をマイクロマニピュレーションにより 1 細胞ずつメチルセルロース培地 (MethoCult H4434) に播種し、各々から形成されるコロニーの種類を 2 週後に観察した。

3. マウス骨髄からの HSCs, Common Myeloid Progenitors; CMPs, Granulocyte Macrophage progenitors; GMPs, 及び Megakaryocyte Erythroid Progenitors; MEPs の分離

Akashi らが確立した方法(Nature 404, 193-197, 2000)に準じ、マウス骨髄より下記表面マーカーの細胞を分離した。

Lin-, Sca-1 hi, c-kit hi: HSCs (KSL)

Lin-, Sca-1-, IL-7R α -, c-kit+, CD34+, Fc γ RII/III lo: CMPs

Lin-, Sca-1-, IL-7R α -, c-kit+, CD34+, Fc γ RII/III hi: GMPs

Lin-, Sca-1-, IL-7R α -, c-kit+, CD34-, Fc γ RII/III lo: MEPs

4. 3. で分離した各分画の細胞 1 \times 10⁴ 個より total RNA を採取、template とし、下記

primer を用いて C/EBP α 、及び GATA-1 の発現を半定量的 RT-PCR 法にて検討した。

murine C/EBP α

・ forward: 5'-GAA CAG CAA CGA GTA CCG GGT A-3'

・ reverse: 5'-GCC ATG GCC TTG ACC AAG GAG-3'

murine GATA-1

・ forward: 5'-GGA ATT CGG GCC CCT TGT GAG GCC AGA GAG-3'

・ reverse: 5'-CGG GGT ACC TCA CGC TCC AGC CAG ATT CGA CCC-3'

HPRT

・ forward: 5'-CAC AGG ACT AGA ACA CCT GC-3'

・ reverse: 5'-GCT GGT GAA AAG GAC CTC T-3'

4. 上記検討において G19 添加に対する control には阻害剤の溶媒である DMSO を阻害剤と同量添加したものをを用いた。

(倫理面の配慮)

研究に用いた臍帯血は、インフォームドコンセントのもとに母親から提供され、臍帯血提供機関 (兵庫さい帯血バンク) 及び先端医療センターにおいて倫理審査が済んでいるものをを用いた。

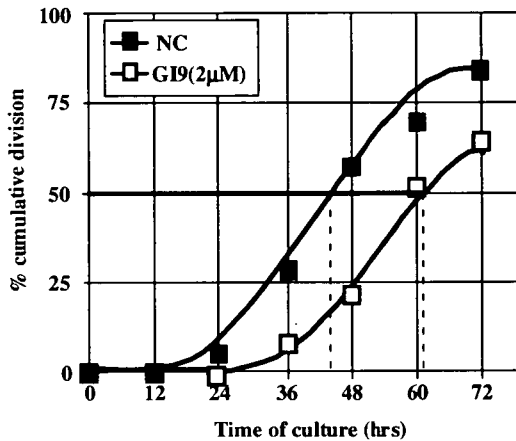
C. 研究結果

まず GSK 阻害剤により内因性の β -catenin を活性化した場合の CD34+細胞の細胞分裂に及ぼす影響を検討するために、Paired daughter cells assay を行った。

これにより細胞分裂の頻度、さらには分裂後の娘細胞の分化度を解析することが可能である。

Fig.1 に培養後 72 時間までの累積分裂頻度(3次多項式近似曲線)を示す。

CB CD34+/CD38-



CB CD34+/CD38+

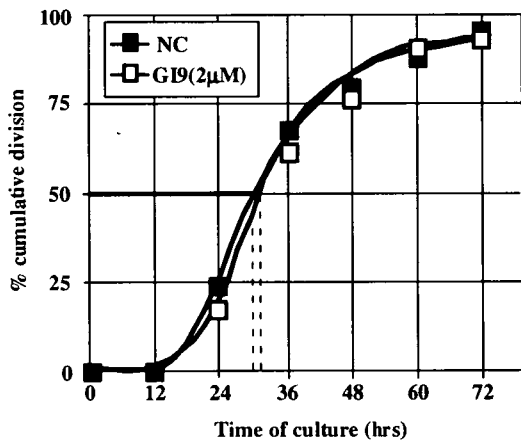


Fig.1 Effects of GI9 on the kinetics of *in vitro* cell division of CD34+hHSC/HPCs

阻害剤を添加しなかった場合、CD38-分画では約40時間後に、CD38+分画では約30時間後に半数の細胞が分裂した。一方阻害剤を添加した場合CD38-分画では明らかに分裂が抑制されていたが、CD38+分画ではその分裂頻度に明らかな影響は認めら

れなかった。

次に分裂細胞の形成するコロニーについて、Table 1 に分裂した細胞から形成されたコロニーのパターンとその頻度を示す。

CD34+CD38-

| one | the other | vehicle | GI9 |
|------------------|-----------|---------|--------|
| Mix | Mix | 4 | 0 |
| Mix | GM | 1 | 0 |
| Mix | E | 0 | 0 |
| GM | GM | 12 | 7 |
| GM | E | 0 | 0 |
| E | E | 0 | 0 |
| total CFC / well | | 17 / 66 | 7 / 40 |

CD34+CD38+

| one | the other | vehicle | GI9 |
|------------------|-----------|---------|---------|
| Mix | Mix | 1 | 1 |
| Mix | GM | 6 | 5 |
| Mix | E | 1 | 0 |
| GM | GM | 24 | 14 |
| GM | E | 2 | 6 |
| E | E | 2 | 1 |
| total CFC / well | | 36 / 77 | 27 / 80 |

Table 1. Effects of GI9 on differentiation potential of paired daughter cells

阻害剤を添加しなかった場合、CD38-分画では主として対称分裂の結果 Mix, GM コロニーを形成し、CD38+分画では加えて非対称分裂により、GM, E のコロニーを形成した。一方阻害剤を添加した場合、いずれの分画においてもコロニー形成そのものが抑制される傾向にあり、さらに非対称分裂により E のコロニーをより多く形成する傾向にあった。

次に造血幹細胞の分化において、骨髓球系、及び赤巨核球系各々への系統決定に必須の転写因子 C/EBP α , GATA-1 と β -catenin の相互作用をより詳細に検討するために、マウス骨髓を

Akashi らが確立した方法に準じて、表面抗原の発現により KSL, CMP, GMP, 及び MEP 分画に分け検討を行った。

KSL, CMP, GMP, 及び MEP 分画分画の細胞における各々の発現(C/EBP α , GATA-1)は、これまでの報告同様に、HSCs(\pm, \pm), CMPs(+,+), GMPs(++,-), MEPs(-,++)であった。

内因性の C/EBP α , GATA-1, 及び β -catenin の系統決定における相互作用を検討するため、前 2 因子の発現が認められた KSL 分画、及び CMP 分画を用い、GSK3 阻害剤が各々の colony 形成能に及ぼす影響について検討を行った。分離直後の細胞を SCF, IL-3, IL-6 添加メチルセルロース培地(MethoCult M2553)に播種し、7 日後に出現したコロニーの種類と数を計測した(各 n=3)。control として DMSO を GI9 と同量添加した細胞を用いた。

KSL分画では、GI9の処理の有無に拘らず250細胞中約150細胞にcolony形成能が認められ、そのほとんどがGM系のcolonyであった。一方CMP分画において、controlでは250細胞中200細胞にcolony形成能が認められ、そのほとんどがGM系のcolonyであった。一方GI9処理によりcolony形成能、特にCFU-GMの減少が認められ、わずかではあるが、EPO, TPO 非存在下でBFU-EやCFU-GEMMの出現が確認された。以上の結果から、GI9 による内因性の β -cateninの活性化は、マウス骨髄由来CMPsからGMPsへの分化を抑制し、MEPsへの分化を促進すると考

えられた。

D. 考察及び今後の展望

以上の結果より、少なくとも今回用いた系においては、サイトカイン刺激によりヒト CD34 陽性細胞が CD38- から CD38+へと分裂、成熟し、さらに骨髓球系あるいは赤芽球、巨核球系へと増殖、分化していく過程において、内因性の β -cateninはCD38-細胞の分裂を抑制すると同時に CD38+細胞の分化の方向性を骨髓球系から赤芽球、巨核球系へと変化させていると考えられた。またマウス骨髓細胞を用いた検討から、内因性の β -catenin の活性化による lineage switch は C/EBP α , GATA-1 を共に強く発現している CMP レベルで起こっており、成体内でも β -catenin が各々の転写活性を制御し、分化方向を調節している可能性が示唆された。

今後は β -catenin による C/EBP α , GATA-1 の転写活性の制御機構を詳細に検討すること、また異種移植の系を用いて *in vitro*, *in vivo* で内因性の β -catenin を活性化した場合の骨髓再構築能について、さらに移植後ヒト化マウスにおける血球分化への影響について解析を行う予定である。

またこれまでに我々は、合成ペプチドによる内的因子操作により、至適サイトカイン存在下で CB CD34+ hHSC/HPCs を比較的効率良く巨核球系細胞に分化誘導

可能であることを報告してきた。今回得た知見と併せ、両者を併用することにより、より効率良く巨核球系細胞への分化、さらには血小板産生が行える可能性があり、今後検討を行っていく予定である。

尚、本研究の成果は第12回欧州血液学会総会において発表した。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

Masaie H, Oritani K, Yokota T, Takahashi I, Shirogane T, Ujiie H, Ichii M, Saitoh N, Maeda T, Tanigawa R, Oka K, Hoshida Y, Tomiyama Y, Kanakura Y. Adiponectin binds to chemokines via the globular head and modulates interactions between chemokines and heparan sulfates. *Exp Hematol* 35:947-956, 2007

Tanaka H, Matsumura I, Kanakura Y. Potential Target Molecules for Ex Vivo Expansion of Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Normal Hematopoiesis. *J. Stem Cells*. 2(3), 167-183, 2007

Ishiko J, Mizuki M, Yasumi M, Ujiie H, Nakamichi I, Aozasa K, Kanakura Y. An indolent subtype of "intravascular lymphoma": A case with a 3-year history of LDH elevation. *Leuk Lymphoma* 48:1872-1874, 2007

Nakamichi I, Tomita Y, Zhang B, Sugiyama H, Kanakura Y, Fukuhara S, Hino M, Kanamaru A, Ogawa H, Aozasa K. Correlation between promoter hypermethylation of GSTP1 and response to chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 86:557-564, 2007

Nojima J, Sakudo A, Hakariya Y, Kuratsune H, Watanabe Y, Kanakura Y, Ikuta K. Spectroscopic diagnosis of anti-phospholipid antibodies by visible and near-infrared spectroscopy in SLE patients' plasma samples. *Biochem Biophys Res Commun* 362:522-524, 2007

Yamauchi A, Fujita S, Ikeda J, Nakamichi I, Fukuhara S, Hino M, Kanakura Y, Ogawa H, Sugiyama H, Kanamaru A, Aozasa K. Diffuse large B-cell lymphoma in the young in Japan: A study by the Osaka Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 82:893-897, 2007

Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K on behalf of the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78:487-494, 2007

金倉 讓. 総論：血液疾患領域の最近の進歩 -分子病態に基づく診断と治療-. *BIO Clinica* 22:296-297, 2007

松村 到, 金倉 讓. 新規チロシンキナーゼ阻害剤の開発と臨床試験の現状. *血液・腫瘍科* 54:158-166, 2007

松村 到, 金倉 讓. 造血器腫瘍 基礎・臨床領域における最新の研究動向 白血病関連遺伝子. *日本臨床* 65:100-104, 2007

松村 到, 金倉 讓. フェルネシル化阻害剤. *医学のあゆみ* 220:765-770, 2007

松村 到, 金倉 讓. 癌幹細胞と分子標的療法. *Biotherapy* 21:209-216, 2007

松村 到, 金倉 讓. データで読み解く 内科疾患 再生不良性貧血. *総合臨床* 56:539-543, 2007

松村 到, 金倉 讓. Hyper Eoninophilic Sndrome: 病態と治療. *Bio Clinica* 22:68-73, 2007

松村 到, 金倉 讓. 造血幹細胞を制御するシグナル伝達分子. *血液・腫瘍科* 54:635-640, 2007

松村 到, 金倉 讓. 急性白血病の分類と診断 -臨床医がおさえておきたい重要事項-. *Medical Practice* 24:1922-1928, 2007

松村 到, 金倉 讓. 新しい血小板増多因子. *血液フロンティア* 17:106-112, 2007

松村 到, 金倉 讓. 血球分化に伴う細胞周期制御とそのメカニズム. *血液フロンティア* 17:43-50, 2007

松村 到, 金倉 讓. 転写因子による血液細胞の分化の制御とタンパク質間相互作用. *生体の科学* 58:460-461, 2007

松村 到, 金倉 讓. 造血のしくみ. 内科学 第9版 (杉本恒明, 矢崎義雄編) 朝倉書店, 東京, 2007, pp1555-1559

水木満佐央, 金倉 讓. 慢性骨髄性白血病. 内科学 第9版 (杉本恒明, 矢崎義雄編) 朝倉書店, 東京, 2007, pp1656-1659

西村純一, 金倉 讓. 発作性夜間ヘモグロビン尿症のクローン拡大の機序. *Annual Review 血液* 2007 (高久史磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉 讓, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2007, pp69-77

西村純一, 金倉 讓. PNHの遺伝子異常. *血液フロンティア* 17:88-95, 2007

田中宏和, 伊藤仁也. 造血幹細胞の体外増幅. *血液・腫瘍科* 55:40-47, 2007

田中宏和, 伊藤仁也, 丸山京子, 中畑龍俊. Ex vivo 増幅造血幹/前駆細胞の臍帯血移植への応用. *再生医療* 6:61-66, 2007

近藤 礎, 田墨恵子, 糀 桂子, 松村菜

津子, 竹上 学, 黒川信夫, 金倉 讓, 野口眞三郎, 水木満佐央. オーダリングシステム型外来化学療法部の現況と問題点. *癌と化学療法* 34:1264-1266, 2007

2. 学会発表

Tanaka H, Matsumura I, Itoh K, Nakahata T, Kanakura Y

Wnt/ β -catenin pathway modulates multipotency of hematopoietic stem/progenitor cells regulating the activity of various essential transcription factors

12th Congress of the European Hematology Association (2007.6.7-10, Vienna, Austria)

Ichii M, Oritani K, Yokota T, Takahashi I, Shirogane T, Saitoh N, Tanigawa R, Kanakura Y
Regulation by the TGF β superfamily of human B lymphopoiesis by in a newly established lymphocyte culture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment

12th Congress of the European Hematology Association (2007.6.7-10, Vienna, Austria)

Akiyama M, Kashiwagi H, Kamae T, Tadokoro S, Shiraga M, Tomiyama Y, Kanakura Y

Semaphorin 3A antagonizes agonist-induced PI3 kinase pathway in platelets

XXI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2007.7.6-12, Geneva, Switzerland)

Nishimura J, DeOliveira D, Chen BJ, Kanakura Y, Rother RP, Chao NJ

Prevention of graft-versus-host disease in mouse model using anti-mouse C5 antibody

American Society of Hematology 49th Annual meeting (2007.12.8-11, Atlanta, USA)

Yokota T, Oritani K, Garrett KP, Kouro T, Nishida M, Takahashi I, Ichii M, Matsumura I, Kincade PW, Kanakura Y

SFRP1 is estrogen inducible in bone marrow stromal cells and suppresses the earliest events in lymphopoiesis

American Society of Hematology 49th Annual meeting (2007.12.8-11, Atlanta, USA)

Ichii M, Oritani K, Yokota T, Takahashi I,

Shirogane T, Saitoh N, Tanigawa R, Kasai S, Kanakura Y

Establishment of stroma-free cultures for human B lymphopoiesis: Roles of high cell density condition and mesenchymal stem cell-secreted factors

American Society of Hematology 49th Annual meeting (2007.12.8-11, Atlanta, USA)

Fukushima K, Matsumura I, Ezoe S, Shibayama H, Yokota T, Tanaka H, Kanakura Y

FIP1L1/PDGFR α imposes commitment towards eosinophil lineage on hematopoietic stem/progenitor cells by modifying the expression and function of lineage specific transcription factors

American Society of Hematology 49th Annual meeting (2007.12.8-11, Atlanta, USA)

齋藤則充, 前田哲生, 中澤剛士, 政家寛明, 吉田 均, 石川 淳, 松村 到, 金倉 讓

非血縁ドナーからの low-dose TBI を用いた RIST の検討

第 29 回日本造血細胞移植学会 (2007.2.16-17, 福岡)

佐藤正則, 中澤剛士, 前田哲生, 齋藤則充, 政家寛明, 水木満佐央, 石川 淳, 松村 到, 金倉 讓

繰り返す肺炎病変を合併するも血縁者間 RIST にて寛解となった増悪期 secondary MDS/MPD の 2 例

第 29 回日本造血細胞移植学会 (2007.2.16-17, 福岡)

丸山京子, 伊藤仁也, 田中宏和, 鹿村真之, 初山麻子, 高田のぞみ, 中畑龍俊

NOD/SCID マウス移植を用いた ex vivo 増幅臍帯血移植における生着促進効果の検討

第 29 回日本造血細胞移植学会 (2007.2.16-17, 福岡)

前田哲生, 石川 淳, 柴山浩彦, 水木満佐央, 松村 到, 富山佳昭, 金倉 讓

同種造血幹細胞移植後の腸管 GVHD に対する Infliximab の検討

第 5 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2007.3.23-24, 札幌)

佐藤友亮, 松村 到, 江副幸子, 織谷健司, 金倉 讓

骨髓異形成症候群における E2F1 の役割
第 104 回日本内科学会総会 (2007.4.3-5, 大阪)

田中宏和, 松村 到, 江良拓実, 金倉 讓

マウス ES 細胞の中胚葉分化における NF- κ B の機能解析

第 5 回幹細胞シンポジウム (2007.5.17-19, 淡路島)

田中宏和, 伊藤仁也, 前川 平, 金倉 讓, 中畑龍俊

増幅臍帯血を用いた移植

第 55 回日本輸血・細胞治療学会 (2007.5.31-6.2, 名古屋)

石河 純, 氏家秀敏, 安見正人, 水木満佐央, 富山佳昭, 前田哲生, 柴山浩彦, 石川 淳, 松村 到, 中道伊津子, 青笹克之, 金倉 讓

indolent な経過を辿った intravascular large B-cell lymphoma の一例

第 87 回近畿血液学地方会 (2007.6.16, 大阪)

金倉 讓

臨床腫瘍学の進歩と最近の話題

日本内科学会関東支部主催第 36 回生涯教育講演会 (2007.7.22, 東京)

福島健太郎, 松村 到, 江副幸子, 田中宏和, 柴山浩彦, 水木満佐央, 金倉 讓

FIP1L1/PDGFR α imposes commitment towards eosinophilic lineage on hematopoietic stem/progenitor cells

第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.3-5, 横浜)

齋藤有理, 柴山浩彦, 沈沢尚恵, 村田信介, 松村 到, 青笹克之, 金倉 讓

Anamorsin is a prognostic biomarker for low IPI DLBCL patients

第 66 回日本癌学会総会 (2007.10.3-5, 横浜)

西村純一, ヒルメン ピーター, ルザット
ルシオ, 小峰光博, クルーン ヘンク-ア
ンドレ, ローサー サッセル, 金倉 譲
PNH 症例における eculizumab の有効性:
プラセボ対照二重盲検第 3 相試験
(TRIUMPH)

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

田所誠司, 秋山正夫, 釜江 剛, 白鹿正
通, 柏木浩和, 富山佳昭, 金倉 譲

Talin と α -actinin による血小板インテグリン
 α IIb β 3 活性化調節機構の解析

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

横田貴史, 織谷健司, Paul W. Kincade, 高
橋 功, 一井倫子, 松村 到, 金倉 譲
Estrogen が誘導する骨髄間質細胞分泌蛋
白 sFRP1 はリンパ球初期分化を負に制御
する

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

江副幸子, 松村 到, 徳永正浩, 安見正
人, 田中宏和, 織谷健司, 金倉 譲

造血幹細胞の増殖・分化におけるエネル
ギー代謝制御

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

佐藤友亮, 松村 到, 江副幸子, 織谷健
司, 金倉 譲

骨髄異形成症候群における E2F1 の役割
第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

一井倫子, 織谷健司, 横田貴史, 高橋
功, 白銀隆宏, 齋藤則充, 松村 到, 金倉 譲

ヒト CD34 陽性細胞からの B リンパ球産
生: ストローマ細胞非存在下での培養系
の確立と支持因子の性状解析

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

福島健太郎, 松村 到, 江副幸子, 佐藤
友亮, 水木満佐央, 田中宏和, 織谷健司,
金倉 譲

腫瘍性チロシンキナーゼによる病型決定

機構: FIP1L1/PDGFR α による好酸球系細
胞への選択的誘導

第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床
血液学会合同総会 (2007.10.11-13, 横浜)

田所誠司, 秋山正夫, 釜江 剛, 白鹿正
通, 柏木浩和, 富山佳昭, 金倉 譲

α -Actinin による血小板インテグリン
 α IIb β 3 活性化制御機構の解析

第 30 回日本血栓止血学会学術集会
(2007.11.15-17, 三重)

秋山正夫, 柏木浩和, 東道公人, 清沢伸
幸, 東道伸二郎, 諸井将明, 釜江 剛, 田
所誠司, 白鹿正通, 富山佳昭, 金倉 譲
抗 GPVI 抗体に起因すると思われる GPVI
欠損症の一例

第 30 回日本血栓止血学会学術集会
(2007.11.15-17, 三重)

Yokota T, Oritani K, Kouro T, Ichii M,
Kincade PW, Kanakura Y

SFRP1 is estrogen inducible in bone marrow
stromal cells and suppresses the earliest
events in lymphopoiesis

第 37 回日本免疫学会総会 (2007.11.20-22,
東京)

一井倫子, 織谷健司, 横田貴史, 金倉 譲

ストローマ非依存性ヒト B リンパ球培養
には細胞密度が重要である

第 37 回日本免疫学会総会 (2007.11.20-22,
東京)

杉本夕奈, 柴山浩彦, 野島順三, 齋藤有
里, 村田信介, 小原尚恵, 金倉 譲

(ポスター) ELISA 法による血清中アナ
モルシン測定系の樹立

第 54 回日本臨床検査医学会・第 47 回日
本臨床化学会 (2007.11.22-25, 大阪)

福井絵里子, 前田哲生, 中澤剛士, 齋藤
則充, 氏家秀敏, 柴山浩彦, 水木満佐央,
石川 淳, 松村 到, 金倉 譲

CD20 陰転化を呈した治療抵抗性
posttransplant lymphoproliferative disorder

第 88 回近畿血液学地方会 (2007.11.24, 京
都)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特願なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

IV. 班会議記録・合同研究カンファレンス

平成19年度厚生労働科学研究費補助金
「サイトカインによる増幅培養臍帯血による
臍帯血移植の臨床試験」班会議記録

第1回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年4月17日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 京都テルサ
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|--------------|
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『今年度の計画について』 |

第2回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年5月22日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 先端医療センター臨床棟 4階研修室
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|--|
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『臨床研究に関する進捗状況』 |
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『GSK-3阻害剤が造血幹/前駆細胞の増殖、分化に及ぼす影響についての検討』 |

第3回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年6月26日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 ぱるるプラザ京都
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|-------------------|
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『平成19年度臨床研究の進捗状況』 |

第4回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年9月18日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 ぱるるプラザ京都
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|-------------|
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『臨床研究の進捗状況』 |
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『製造練習の進捗状況』 |

第5回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年11月20日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 メルパルク京都
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|----------------------------|
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『臨床研究の進捗状況と次年度以降の研究計画について』 |

第6回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成19年12月25日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 メルパルク京都
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|---------------------------------|----------------------------|
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『臨床研究の進捗状況と次年度以降の研究計画について』 |
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『実製造IBRI-11の準備状況について』 |

第7回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成20年2月29日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 先端医療センター臨床棟 4階研修室
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|----------------------------------|--|
| 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『実製造 IBRI-11 の結果について』 |
| 丸山 京子 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『品質管理試験の結果について』 |
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『第一例目の臨床経過について』 |
| 高田 のぞみ 先端医療センター 血液再生研究グループ | 第30回日本造血細胞移植学会総会 予行 「CliniMACsを用いた凍結臍帯血からのCD34+細胞分離に ついての検討」 |

第8回合同研究カンファレンス

- 1 日時 平成20年3月25日(火) 14:00~16:00
- 2 場所 京都大学医学部 第一臨床研究棟隣 臨床講堂内地下
「討議室」
- 3 データカンファレンス

| 演者 | 演題名 |
|--|--------------------|
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ 田中 宏和 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『臨床研究の進捗状況について』 |
| 伊藤 仁也 先端医療センター 血液再生研究グループ | 『次年度以降の研究実施体制について』 |

V. 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 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------------|----|----------|------|
| Fujino H, Hiramatsu H, Tsuchiya A, Niwa A, Noma H, Shiota M, Umeda K, Yoshimoto M, Ito M, <u>Heike T</u> , <u>Nakahata T</u> | Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/gnull mice through cell fusion. | FASEB J | | in press | 2007 |
| Ma F., Kambe N., Wang D., Shinoda G., Fujino H., Umeda K., Fujisawa A., Ma L., Suemori H., Nakatsuji N., Miyachi Y., Torii R., Tsuji K., <u>Heike T.</u> , <u>Nakahata T.</u> | Direct development of functionally mature tryptase/chymase double positive connective tissue-type mast cells from primate ES cells. | Stem Cells | | in press | 2007 |
| Tsuchiya A., <u>Heike T.</u> , Baba S., Fujino H., Umeda K., Matsuda Y., Nomoto M., Ichida T., Aoyagi Y., <u>Nakahata T.</u> | Sca-1+ endothelial cells (SPECs) reside in the portal area of the liver and contribute to rapid recovery from acute liver disease. | Biochem. Biophys. Res. Com | | in press | 2007 |
| Kanegane H., Itazawa T., Saito M., Nishikomori R., Makino T., Shimizu T., Adachi Y., <u>Nakahata T.</u> , Miyawaki T. | A CIAS1 mutation in a Japanese girl with familial cold autoinflammatory syndrome. | Eur J Pediatr | | in press | 2007 |
| Kato K., Yoshimoto M., Kato K., Adachi S., Yamayoshi A., Arima T., Asanoma K., Kyo S., <u>Nakahata T.</u> , Wake N. | Characterization of side population cells (SP cells) in human normal endometrial cells. | Human Reproduction | | in press | 2007 |
| Sugiyama D, Ogawa M, Nakao K, Osumi N, Nishikawa S, Nishikawa S, Arai K, <u>Nakahata T.</u> , Tsuji K. | B cell potential can be obtained from pre-circulatory yolk sac, but with low frequency. | Dev Biol. | | in press | 2007 |