

200706011B

厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

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

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 中畑龍俊

平成20(2008)年3月

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

Health and Labour Sciences Research Grants,
Translational research, Ministry of Health, Labour and Welfare

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

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 中 畑 龍 俊

先端医療センター 再生医療研究部
京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座

はじめに

本報告書は厚生労働科学研究費補助金「再生医療等研究事業」の一つである、「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」研究班における平成17年度から平成19年度の研究成果をまとめた報告書である。

本研究班は、サイトカインの組み合わせにより造血幹/前駆細胞を効率よくかつ安全に増幅させる技術を臍帯血移植に臨床応用し、有効性及び安全性を証明すること、さらには *ex vivo* 増幅臍帯血を新たな医療として確立することを目的として発足し、平成14-16、17-19年にわたり総合的な基盤整備(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業「*Ex vivo* 増幅臍帯血幹細胞を用いたトランスレーションリサーチ」)、ならびに本研究を実施してきた。これらの研究事業を通じ、GTP(Good Tissue Practice)に則った製造法の確立、品質管理法・保証法の確立、治療の安全性と有効性を検証しうる臨床プロトコルの作成、診療体制の整備を行い、平成18年4月1日より *ex vivo* 増幅臍帯血を用いた臨床研究「急性白血病患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第I相/前期第II相試験」を開始、平成20年2月5日第一例目に対して *ex vivo* 増幅臍帯血移植を実施した。本研究成果は単に臍帯血移植の成績向上だけではなく、造血幹細胞の *ex vivo* 増幅技術や品質管理の方法を、広く細胞治療に応用することで、国内外の移植・再生医療の発展に多いに貢献できると考えられる。

今後は症例数を重ねた上で、*ex vivo* 増幅臍帯血移植の安全性、有効性を検証すると同時に、治療用細胞製剤をいかに安全に臨床応用すべきかについて具体的に示す先駆的な研究として、我々が開発した細胞プロセッシング法、品質管理法を普及、発展させること、さらにはわが国の細胞治療、再生医療における問題点を明確にし、その解決策を示していくことを目標として研究活動を継続していきたいと考えている。

本報告書が関係者の参考になれば幸いである。

平成20年3月 主任研究者 中畑 龍俊

目 次

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告 中畑 龍俊	3
III. 実施会議	29
1. 中畑班合同カンファレンス	29
2. 公開シンポジウム	45
3. 臍帯血医薬品委員会	49
4. プロトコル説明会	51
IV. 医薬品化に関する調査研究報告	53
V. 実施計画書（急性白血病等患者に対する同種臍帯血由来 <i>ex vivo</i> 増幅 CD3 4 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相／前期第 II 相試験）	67
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	213

I. 研 究 組 織

平成 17～19 年度厚生科学研究「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」研究班

研究組織

	氏名	所属
主任研究者	中畑 龍俊	先端医療センター血液再生研究グループ
分担研究者	前川 平	京都大学輸血細胞治療部
	金倉 謙	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科
	清水 則夫	東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス治療学
	村上 雅義	先端医療センター臨床研究支援部
	永井 謙一	先端医療センター診療開発部
	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
	白数 昭雄	ニプロ株式会社
	西川 茂道	和研薬株式会社
	桜田 洋	ヘモネティクスジャパン株式会社
	島津 光伸	株式会社三菱化学ビーシーエル
研究協力者	平松 英文	京都大学大学院医学研究科発達小児科
	松村 到	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
	鈴木 秀文	キリンビール株式会社
	小林 典孝	キリンビール株式会社
	山下 武美	キリンビール株式会社
	逢坂 敦	キリンビール株式会社
	槻木 裕志	ニプロ株式会社
	相澤 猛	ヘモネティクスジャパン株式会社
	井田 卓見	ヘモネティクスジャパン株式会社
	芦原 義久	株式会社三菱化学ビーシーエル
	松本 浩	株式会社三菱化学ビーシーエル
	島田 康司	株式会社三菱化学ビーシーエル
	柳原 玲	株式会社三菱化学ビーシーエル
	鹿村 真之	先端医療センター血液再生研究グループ
	橋本 尚子	先端医療センター診療開発部
	初山 麻子	先端医療センター血液再生研究グループ
	丸山 京子	先端医療センター血液再生研究グループ
	高田 のぞみ	先端医療センター血液再生研究グループ

Ⅱ．総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

サイトカインによる増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床試験

総括研究者：中畑 龍俊

（先端医療センター 客員研究員、

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学教授）

研究要旨

本研究では、造血幹/前駆細胞の絶対数不足から生じる臍帯血移植の問題点（生着不全、造血回復遅延など）を解決するため、*ex vivo* 増幅臍帯血を臍帯血移植へ臨床応用し、その有効性及び安全性を証明すること、さらには *ex vivo* 増幅臍帯血移植を新たな医療として確立することを目的としている。昨年度までに臨床研究「急性白血病患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相/前期第 II 相試験」を開始すると同時に、我々の開発した細胞プロセッシング法の検証、品質管理法における評価系の開発、及び検証を行うことにより各々における具体的なガイドラインを作成すること、さらには移植後の再発や感染症に対する検査法、治療法の開発を行うことにより、移植成績の向上に貢献することを目的として研究を実施してきた。

本年度はプロトコルにおける適格基準、前処置の変更により適応を拡大し、臨床研究を推進させると同時に、上記分担研究を継続して実施した。

今後は治療用細胞製剤をいかに安全に臨床応用すべきかについて具体的に示す先駆的な研究として、我々が開発した細胞プロセッシング法、品質管理法を普及、発展させるための研究活動を継続する予定である。

分担研究者

中畑 龍俊	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学教授 先端医療センター 客員研究員
前川 平	京都大学輸血細胞治療部 教授
金倉 謙	大阪大学大学院医学系 研究科血液・腫瘍内科学 教授
平家 俊男	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学助教授
清水 則夫	東京医科歯科大学難治疾患 研究所ウイルス感染学 助教授
村上 雅義	先端医療センター臨床 研究支援部研究開発部長
永井 謙一	先端医療センター 診療管理部長
伊藤 仁也	先端医療センター 血液再生研究グループ 主任研究員
田中 宏和	先端医療センター 血液再生研究グループ 主任研究員
白数 照雄	ニプロ株式会社総合研究所 第6班研究開発部部長代行
西川 茂道	和研薬株式会社(株) R&D 部部長
桜田 洋	ヘモネティクスジャパン (株) 開発室長
島津 光伸	株式会社三菱化学ビニール 研究開発部長

A. 研究目的

本研究は、我々が開発したサイトカイ

ンの組み合わせにより造血幹/前駆細胞を効率よくかつ安全に増幅させる技術を臍帯血移植に臨床応用し、有効性及び安全性を証明すること、さらには *ex vivo* 増幅臍帯血移植を新たな医療として確立することを目的としている。これまで先端医療センターにおいて、平成 14~16、17~19 年にわたり総合的な基盤整備(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業「*Ex vivo* 増幅臍帯血幹細胞を用いたトランスレーショナルリサーチ」)、並びに臨床研究(ヒトゲノム・再生医療等研究事業「サイトカインによる増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床試験」)に取り組んできた。これら研究事業を通じ、GTP(Good Tissue Practice)に則った製造法の確立、品質管理・保証法の確立、治療の安全性、有効性を検証しうる臨床プロトコルの作成、並びに診療体制の整備を行ない、平成 18 年 4 月 1 日より *ex vivo* 増幅臍帯血を用いた臨床研究「急性白血病患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相/前期第 II 相試験」を開始した。本臨床研究は凍結臍帯血を解凍後に分割し、 $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 相当の臍帯血を未処理のまま移植、もう一方は CD34 陽性細胞に純化後、上述した培養法で 12 日間増幅し移植するものであり、主要評価項目としてその安全性さらには増幅培養した CD34 陽性細胞の輸注細胞数と生着率の相関を検討することを予定している。

また本臨床研究の実施と並行して、我々の開発した細胞プロセッシング法の検証及び改良、品質管理法における評価系の開発、検証、及び他分野への応用に向けた基礎的検討を行うことにより、

各々の具体的なガイドラインを作成すること、さらには移植後の再発や感染症に対する検査法、治療法の開発を行うことにより、移植成績の向上に貢献することを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

本研究を進めるにあたり、本年度は以下の分担研究組織を組み研究にあたった。

I. GMP 及び GTP に準拠した培養方法の確立

本分担研究は、細胞療法を実践する際に不可欠な「GMP に準拠した細胞プロセッシング法を確立すること」を主たる目的としている。これまでに新規無血清培地ならびに新規培養バッグ（Nipro 社製）の開発を行い、各々の性能評価において既存の製品よりも良好な臍帯血 CD34 陽性細胞の増幅効果が得られることを示してきた。

本年度は、これら新規資材を *ex vivo* 増幅臍帯血の実製造法に応用することを目的として、CD34 陽性細胞の増幅効果を中心に引き続き検討を行った。(1-1. 分担研究者 伊藤)。

さらに細胞療法、再生医療等の先端医療における安全性を担保するための取り組みがどの様に進められているかを検証し、開発を進めるために整備しなければならないインフラストラクチャーをどのように構築すべきかについて提言を試みた(1-2. 分担研究者 前川)。

II. 品質管理方法の確立

Ex vivo 増幅臍帯血の効能および安全性評価の為には、前臨床試験として技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲

で、実験動物を用いた適切に設計された試験により検討する必要がある。これまでに我々は、種々の免疫機構の障害を有する免疫不全マウス NOD/SCID/ γ_c^{null} (NOG マウス)を作成し、ヒト臍帯血の生着が可能であることを確認してきた。本年度は、二次移植の系を用いて NOG マウスのヒト幹細胞活性評価における有用性について引き続き検討を行うと同時に、サイトカインにより増幅した CD34 陽性細胞の幹細胞活性について検討を行った。また移植後の NOG マウスにおいて構築されるヒト免疫機構において、T 細胞、NK 細胞、B 細胞の機能評価を行うことにより、造血幹細胞移植に伴う拒絶、GVHD 等の種々免疫反応制御に向けた基盤技術についての検討を開始した(2-1. 分担研究者 平家)。

臍帯血移植の重大な合併症の一つであるウイルス感染症に関し、その動態を明らかにすることを目的として、先端医療センターにおいて実施した臍帯血移植後の感染症の頻度、出現時期、ウイルスの種類、臨床症状とウイルスゲノム量の関係を経時的に測定することにより、我々が開発してきたウイルス検査系の有用性につき検討を行った(2-2. 分担研究者 清水)。

Ex vivo 増幅臍帯血移植を臨床応用化するにあたり、実際の製造工程に連動した品質管理試験体制の整備が必要である。我々は、*Ex vivo* 増幅臍帯血の製造を行う先端医療センターに隣接した神戸バイオメディカル創造センター（BMA）内に、感染性否定試験を実施する品質管理施設を整備してきた。本年度は培養過程における真菌汚染の規格試験実施に向け、 β

-D- グルカン試験の基準値の設定を試みた。(2-3. 分担研究者 島津)。

これまでに海外では *ex vivo* 増幅臍帯血移植が実施され、その安全性は確認されているが、生着、造血回復までの日数の短縮といった効果は得られていない。本年度は、昨年度の *ex vivo* 増幅臍帯血の効果に関する評価に引き続き、非臨床安全性試験の一環として、増幅した細胞を移植した際の体内動態、ならびに移植細胞がレシピエントの正常な細胞または組織に与える影響を検討するため、移植後長期のマウス組織における病理組織学的検査を行った。また移植細胞の *in vivo* における安全性を評価するため、移植後長期のマウス骨髄における生着ヒト血球の染色体解析を行った。(2-4. 分担研究者 伊藤)。

III. 臍帯血由来 CD34 陽性細胞を用いた *ex vivo* 増幅臍帯血移植の臨床研究

2006年4月1日より「急性白血病患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相/前期第 II 相試験」を開始、2008年2月5日第一例目に対し増幅臍帯血移植を実施した(主任研究者 伊藤仁也)。

IV. 臍帯血 DLI に向けた培養法及び品質管理法の開発

本分担研究では、固相化抗 CD3 抗体と IL-2 刺激による臍帯血リンパ球の活性化培養法を確立し、臍帯血ドナーリンパ球輸注療法を新たな医療として確立することを目的としている。本年度は、臨床応用に適した培養方法としてバッグを用いた閉鎖系培養を行い、臍帯血リンパ球の細胞増幅率及び生存率について検討を行

った。また培養した臍帯血リンパ球の表面抗原を解析することにより、増幅した細胞の機能的分類を行った(4-1. 分担研究者 伊藤)。

V. 造血幹細胞の自己複製期所の解明

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詳細な検討を行った(5-1. 分担研究者 金倉、田中)。

C. 研究結果ならびに今後の方針

I. GMP 及び GTP に準拠した培養方法の確立

1-1. 無血清培地に関しては、改良の結果 12 日間の plate 培養により総細胞数 1,361 倍、CD34 陽性細胞数 347 倍の増幅が得られるようになった。また無血清培地において増幅した細胞を NOD/SCID mouse に移植した場合、未処理 CD34 陽性細胞を移植した場合と比較して、移植後 8 週目の骨髄で有意に高いヒト血球キメリズムが得られた。

さらに新規無血清培地と培養バックを用いて現行の製造方法による製造試験を行った結果、新規資材を組み合わせることで、現在使用している資材と比較して 2 倍以上の増幅効果が得られた。しかしな

がら新たな系では培養7日目以降に著しい viability の低下が認められ、今後至適な培養条件(培養日数、希釈回数等)を検討する必要があると考えられた。

1-2. 幹細胞を利用した再生医療に関しては、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(医薬発第1314号、厚労省医薬安全局長通知)、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」、さらには2006年9月1日「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が厚生労働省から施行され、わが国におけるヒト幹細胞臨床研究のあり方、方向性が示されたといえる。今後、細胞治療の安全性を高めていくために、様々な角度から法的な規制の整備を進めてゆく必要がある。2006年1月米国FDAより早期フェーズI(探索的臨床試験)で用いるIND(Investigational New Drug)のGMP製造に関するガイドライン草案が公表された。本phase I GMP指針で注目すべき点として、1. 臨床開発の段階に応じたINDの品質管理が可能であることを明記したこと 2. 多種類のプロジェクトを請け負う大学などのCPCの実情を考慮し、同一の施設で多種類のINDを製造することを容認していること 3. 清掃の管理などを確実にすることで、異なるプロジェクトを同一の部屋で時間を変えれば可能であることを明記していること 4. 治療用ヒト細胞の製造に関するバリデーションに柔軟性を持たせたこと 5. 無菌検査結果が判明する前に出荷しなければならない状況を容認していることが挙げられる。これは我々が従来から提唱してきた開発

段階に応じたGMP、いわゆるiGMP(institutional GMP)の必要性と相通ずるものであると考えられた。今後はわが国における法体系や規制の中でのトランスレーショナルリサーチの現状把握、及びその問題点を明確にすることにより、独自のINDシステム構築に向け取り組んでいくことを予定している。

II. 品質管理方法の確立

2-1. 免疫不全マウス NOD/SCID/ γ_c^{null} は、ヒト造血細胞の生着を許容するのみでなく、ヒト臍帯血CD34+細胞よりの、機能的血球細胞、免疫細胞の分化をも誘導することにより、in vivoでの優れたヒト造血幹細胞活性系と成りうることが明らかとなった。また、造血細胞の持つ分化可塑性も評価できるシステムであること、造血幹細胞移植に伴う免疫反応制御に向けた取り組みも可能であることも明らかとなり、NOD/SCID/ γ_c^{null} マウスが、ヒト細胞を用いた再生医療の確立の為に必要な有効性、安全性の面より、多くの貴重な知見を提供してくれることが期待される。

2-2. 移植後ウイルス感染症として重要なウイルスの中から、12種類のDNAウイルスを選定、患者末梢血中のウイルスの定性、定量法を確立し、その感度、特異性について検証を行った。さらに臨床プロトコルを作成し、4名の移植後患者をパイロット的にモニタリングした結果、3名に、また測定回数にして9回中4回にCMV, EBV, HHV-6, BKVいずれかのウイルスが検出され、臍帯血移植患者では持続感染ウイルスの再活性化が頻繁に起きていると推測された。今後臨床症状との相関等を含めデータの蓄積を行なっていく予

定である。

2-3. 搬送バリデーション試験の結果、マイコプラズマ遺伝子検査、ウイルス遺伝子検査、エンドトキシン試験、及びβ-D-グルカン試験は搬送の影響を受けないことが確認された。一方無菌試験では、現行の搬送法では検体中の標準菌が検出できない場合があり、無菌試験の検体については、試験用培地に直接サンプリングするなどの工夫が必要と考えられた。今後も定期的なバリデーション試験を実施することにより、検査系の検証を行っていく予定である。

2-4. Nakahata 法により *ex vivo* 増幅した細胞を移植した群では、他の群と比し移植後早期からマウス骨髄および末梢血において、高いヒト血球キメリズムが得られた。またいずれの Lineage においても、他の群と比しより早期から出現する傾向にあった。これらの結果より Nakahata 法では他の増幅法と比較してより高い骨髄再構築能を有する細胞を増幅できると考えられた。今後は同様に NOD/SCID マウスへの異種間移植系を用いて、安全性に関する評価、検討を行う予定である。

III. 臍帯血由来 CD34 陽性細胞を用いた *ex vivo* 増幅臍帯血移植の臨床研究

3-1. 適格基準における疾患に移植適応のある骨髄異形成症候群を加えたこと、年齢を 55 歳まで引き上げたこと、及び臍帯血の基準を $2.7 \times 10^7/\text{kg}$ 以上まで引き下げたこと、さらに移植前処置として骨髄非破壊的レジメンを加えたことにより適応を拡大した。

臨床研究第一例目に関しては、製造にかかる全行程をとくに問題なく施行でき、

十分な CD34 陽性細胞の増幅が得られた。しかしながら移植後生着が得られず、試験中止とせざるを得なかった。今後は再度増幅臍帯血の安全性を検討した上で、臨床研究を継続すると同時に、*ex vivo* 増幅臍帯血移植を新たな医療として発展させていくことを目指し、複数ユニットの臍帯血を用いた臨床研究に向けた検討を予定している。

IV. 臍帯血 DLI に向けた培養法及び品質管理法の開発

4-1. 培養 Bag を用いることにより最大で総細胞数 52.2 倍、CD3 陽性細胞数 147.5 倍の増幅を得ることができた。また培養した臍帯血リンパ球は、活性化マーカーを十分に発現していること、T 細胞分画にはエフェクター細胞やメモリー細胞が誘導されていることから、本活性化培養により増幅した臍帯血リンパ球は、DLI に応用可能な性質を有している可能性が示唆された。

今後 *in vitro*, *in vivo* における詳細な機能解析、及び安全性の評価を行うと同時に、より臨床応用に適した培養法への改良を進めていく予定である。

V. 造血幹細胞の自己複製期所の解明

5-1. 臍帯血 CD34 陽性細胞をサイトカイン添加無血清培地にて培養し、paired daughter cells assay により検討を行った結果、β-catenin はヒト 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、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髄球系から赤芽球、巨核球系へと変化させていると考えられた。またマウス骨髄細胞を用いた検

討から、成体内においても内因性のβ-cateninが骨髄球系、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の活性化が骨髄再建能、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。また我々が開発した合成ペプチドによる内的因子操作と組み合わせることにより、効率の良い系統特異的な血球産生に向けた検討を行う予定である。

D. まとめ

本年度、これまでの総合的な基礎研究、基盤整備を背景として、臨床研究を開始した。また我々が確立した細胞プロセッシング法、品質管理法の検証を行い、その有用性、及び安全性を確認した。

本研究を含め、幹細胞を利用した再生医療に関しては、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(医薬発第1314号、厚生省医薬安全局長通知)、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」、さらには2006年9月1日「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が厚生労働省から施行され、わが国におけるヒト幹細胞臨床研究のあり方、方向性が示されたといえる。しかしながら現状の法体系や指針の枠組みの中で、円滑に研究を進めていくためには、治療用細胞製剤の品質管理方法一つをとっても、その項目、規格値設定等未だ多くの解決すべき課題が残されている。

今後は臨床研究を推進させると同時に、治療用細胞製剤をいかに安全に臨床応用すべきかについて具体的に示す先駆的な研究として、我々が開発した細胞プロセッシング法、品質管理法を普及、発展させること、さらにはわが国のトランスレーショナルリサーチにおける問題点を明確にし、その解決策を示していくことを目標として研究活動を継続する予定である。

E. 健康危険情報

特筆すべき事項なし

F. 研究発表

(平成17年度)

Kato T, Heike T, Okawa K, Haruyama M, Shiraishi K, Yoshimoto M, Nagato M, Shibata M, Kumada T, Yamanaka Y, Hattori H, Nakahata T: Aneurosphere-derived factor, Cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. Proc.Natl. Acad.Sci.USA,2006 in press

Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, Fuji A, Yuasa T, Manki A, Sakurai Y, Nakajima M, Kobayashi H, Fujiwara I, Tsutsumi H, Utani A, Nishigori C, Heike T, Nakahata T, Miyachi Y.: Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-κB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. Blood, 105:1195-1197, 2005

Yasumi, T., Katamura, K., Okafuji, I., Yoshioka, T., Meguru, T., Nishikomori, R., Kusunoki, T., Heike, T. and Nakahata, T.: Limited ability of antigen-specific Th1 responses to inhibit Th2 cell development in vivo. J. Immunol, 174:1325-1331, 2005

Nagato, Heike T., Kata T., Yamanaka Y., Yoshimoto M., Shimazaki T., Okano H., and Nakahata T.: Prospective characterization of neural stem cells by flow cytometry analysis

using a combination of surface markers. *J Neurosci Res*, 80: 456-466, 2005

T. Kusunoki, I. Okafuji, T. Yoshioka, M. Saito, R. Nisikomori, T. Heike, M. Sugai, A. Shimizu, T. Nakahata : SPRINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 115 : 636-638, 2005

Kawamura T., Ono K., Morimoto T., Wada H., Hirai M., Hidaka K., Morisaki T., Heike T., Nakahata T., Kita T, and Hasegawa K : Acetylation of GATA-4 is involved in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 280 : 19682-19688, 2005

Yoshimoto M., Chang H., Shiota M., Kobayashi H., Umeda K., Kawakami A., Heike T., and Nakahata T : Two different roles of purified CD45+ c-kit+ Sca-1+ Lin-cells after transplantation in muscles. *Stem Cells*, 23 : 610-618, 2005

Saito, M., Fijisawa, A., Nishikomori, R., Kambe, N., Nakata-Hizume, M., Yoshimoto, M., Ohmori, K., Okafuji, I., Yoshioka, T., Kusunoki, T., Miyachi, Y., Heike, T., and Nakahata, T. : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurogenic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 52 : 3579-3585, 2005

Kimura, S., Ito, C., Jyoko, N., Segawa, H., Kuroda, J., Okada, M., Adachi, S., Nakahata, T., Yuasa, T., Filho, V.C., Furukawa, H., Maekawa, T. : Inhibition of leukemic cell growth by a novel anti-cancer drug (GUT-70) from *Calophyllum brasiliense* that acts by induction of apoptosis. *Int J Cancer*, 113(1):158-165, 2005.

Matsumoto, S., Kimura, S., Segawa, H., Kuroda, J., Yuasa, T., Sato, K., Nogawa, M., Tanaka, F., Maekawa, T., Wada, H. : Efficacy of the third-generation bisphosphonate zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer*, 47(1):31-39, 2005.

Kimura, S., Yurugi, K., Segawa, H., Kuroda, J., Sato, K., Nogawa, M., Yuasa, T., Egawa, H., Tanaka, K., Maekawa, T. : Rapid quantitation of IgG antibodies specific for

blood group antigens A and B by surface plasmon resonance. *Transfusion*, 45(1):56-62, 2005.

Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Kuroda, J., Sato, K., Segawa, H., Maekawa, T. : Monitoring luciferase-labeled cancer cell growth and metastasis in different in vivo models. *Cancer Lett*, 217(2):245-253, 2005.

Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Kuroda, J., Segawa, H., Sato, K., Koizumi, M., Maekawa, T. : Zoledronic acid mediates Ras-independent growth inhibition of prostate cancer cells. *Oncol Res*, 15(1):1-9, 2005.

Sato, K., Kimura, S., Segawa, H., Yokota, A., Matsumoto, S., Kuroda, J., Nogawa, M., Yuasa, T., Kiyono, Y., Wada, H., Maekawa, T. : Cytotoxic effects of gamma delta T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer*, 116(1) : 94-99, 2005.

Maekawa, T., Kimura, S., Kasai, Y.: Development of novel advanced cell and gene therapy and GMP-controlled cell processing. *JMAJ*, 48(2):1-4, 2005

Yuasa, T., Tsuji, H., Kimura, S., Niwa, N., Yurugi, K., Egawa, H., Tanaka, K., Maruya, E., Saji, H., Asano, H., Maekawa, T. : HLA in Japanese patients with biliary atresia - a retrospective analysis in the patients with living donor liver transplantation -. *Hum Immunol*, 66(3): 290-295, 2005

Segawa, H., Kimura, S., Kuroda, J., Sato, K., Nogawa, M., Yuasa, T., Yokota, A., Hodohara, K., Fujiyama, Y., Maekawa, T. : The anti-leukemic efficacy of the third generation bisphosphonate ONO5920/YM529. *Leuk Res*, 29(4): 451-457, 2005.

Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Tanaka, M., Kuroda, J., Sato, K., Yokota, A., Segawa, S., Toda, Y., Kageyama, S., Yoshiki, T., Okada, Y., Maekawa, T. : Intravesical administration of small interfering RNA targeting PLK-1 successfully prevents the growth of bladder cancer. *J Clin Invest*, 115(4): 978-985, 2005

Maekawa, T. : Establishment of institutional GMP is mandatory for the development of translational research in cell therapy. *J Pharmacol Sci*, 97:20, 2005

- Yuasa, T., Nogawa, M., Kimura, S., Yokota, A., Sato, K., Segawa, H., Kuroda, J., Maekawa, T.: A third generation bisphosphonate minodronic acid (YM529), augments the interferon α/β -mediated inhibition of renal cell cancer cell growth both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*, 11(2 Pt 1):853-859, 2005
- Yuasa, T., Niwa, N., Kimura, S., Yurugi, K., Tsuji, H., Egawa, H., Tanaka, K., Asano, H., Maekawa, T.: Intraoperative blood loss during living related liver transplantation: analysis of 635 cases at a single center. *Transfusion*, 45(6):879-884, 2005.
- Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Nagata, H., Yonekawa, Y., Yamada, Y., Fukuda, K., Tsukiyama, K., Suzuki, H., Kawasaki, Y., Shimodaira, M., Matsuoka, K., Shibata, T., Kasai, Y., Maekawa, T., Shapiro, A.M.J., Tanaka, K.: Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allo-transplantation. *Lancet*, 365(9471): 1642-1644, 2005
- Segawa, H., Kimura, S., Kuroda, J., Sato, K., Yokota, A., Kawata, E., Kamitsuji, Y., Ashihara, E., Yuasa, T., Fujiyama, Y., Ottmann, O.G., Maekawa, T.: Zoledronate synergizes with imatinib mesylate to inhibit Ph+ primary leukaemic cell growth. *Br J Haematol*, 130: 558-560, 2005
- Kimura, S., Naito, H., Segawa, H., Kuroda, J., Yuasa, T., Sato, K., Yokota, A., Kamitsuji, Y., Kawata, E., Ashihara, E., Nakaya, Y., Naruoka, H., Wakayama, T., Nasu, K., Asaki, T., Niwa, T., Hirabayashi, K., Maekawa, T.: NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood*, 106(12): 3948-3954, 2005.
- Okitsu, T., Matsumoto, S., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Nagata, H., Yonekawa, Y., Maekawa, T., Tanaka, K.: Kyoto islet isolation method: the optimized one for non-heart-beating donors with highly efficient islet retrieval. *Transplant Proc*, 37:3391-3392, 2005
- Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Yonekawa, Y., Nagata, H., Yamada, Y., Fukuda, K., Seino, Y., Shibata, T., Kasai, Y., Maekawa, T., Tanaka, K.: Successful islet transplantation from non-heart-beating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. (Transplantation, in press)
- Horie, N., Murata, H., Nishigaki, T., Segawa, H., Yuasa, T., Kimura, S., Maekawa, T., Fushiki, S., Kubo, T.: The third-generation bisphosphonates inhibit tumor proliferation and induce apoptosis in murine osteosarcoma in vitro. (*Cancer Lett*, in press).
- Kimura, S., Maekawa, T.: Stem cell transplantation for Ph+ leukemias in the imatinib and post-imatinib eras. In, "Bone Marrow Transplantation: New Research." (Nova Science Publishers, Inc. review, in press, 2005)
- Naito, H., Kimura, S., Nakaya, Y., Naruoka, H., Kimura, S., Ito, S., Wakayama, T., Maekawa, T. and Hirabayashi, K.: *In vivo* inhibitory effect of NS-187, a dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, on the proliferation of leukemic cells harbouring Abl kinase domain mutations (*Leuk Res*, in press, 2006)
- Kimura, S., Niwa, T., Hirabayashi, K., Maekawa, T.: Development of NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Chemo Pharmacol* (in press, 2006)
- Maekawa, T.: Establishment of institutional GMP is mandatory for the development of translational research in cell therapy. *J Pharmacol Sci*, 97:20, 2005.
- Oritani K, Kanakura Y. IFN- ζ /limitin: a member of type I IFN with mild lympho-myelosuppression. *J Cell Mol Med*, 9:244-254, 2005
- Kashiwagi H, Shiraga M, Kato H, Honda S, Sako M, Kurata Y, Kanakura Y. Tomiyama Y. Expression and subcellular localization of WAVE isoforms in the megakaryocyte/platelet lineage. *J Thromb Haemost* 3:361-368, 2005
- Kashiwagi H, Shiraga M, Kato H, Kamae T, Yamamoto N, Tadokoro S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y. Negative regulation of platelet function by a secreted cell repulsive protein, semaphorin 3A. *Blood*, 106:913-921, 2005

- Shiraga M, Miyata S, Kato H, Kashiwagi H, Honda S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y. Impaired platelet function in a patient with P2Y12 deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost*, 3:2315-2323, 2005
- Shirogane T, Jin J, Ang XL, Harper JW. SCF(beta)-TRCP controls Clock-dependent transcription via Casein kinase 1-dependent degradation of the mammalian Period-1(Per1) protein. *J Biol Chem* 280:26863-26872, 2005
- Ishida N, Oritani K, Shiraga M, Yoshida H, Kawamoto S, Ujiie H, Masaie H, Ichii M, Tomiyama Y, Kanakura Y.: Differential effects of a novel IFN-zeta/limitin and IFN-alpha on signals for Daxx induction and Crk phosphorylation that couple with growth control of megakaryocytes. *Exp Hematol*, 33:495-503, 2005
- Tanaka H, Matsumura I, Kanakura Y. Cell cycle regulation in hematopoietic stem/progenitor cells. *J Biol Sci*, 5:50-60, 2005
- Ezoe S, Matsumura I, Gale K, Satoh Y, Ishikawa J, Mizuki M, Takahashi S, Minegishi N, Nakajima K, Yamamoto M, Enver T, Kanakura Y. GATA transcription factors inhibit cytokine-dependent growth and survival of a hematopoietic cell line through the inhibition of STAT3 activity. *J Biol Chem* 280:13163-13170, 2005
- Ishiko J, Mizuki M, Matsumura I, Shibayama H, Sugahara H, Scholz G, Serve H, Kanakura Y.: Roles of tyrosine residues 845, 892 and 922 in constitutive activation of murine FLT3 kinase domain mutant. *Oncogene*, 24:8144-8153, 2005
- Ishiko E, Matsumura I, Ezoe S, Gale K, Ishiko J, Satoh Y, Tanaka H, Shibayama H, Mizuki M, Era T, Enver T, Kanakura Y. Notch signals inhibit the development of erythroid/megakaryocytic cells by suppressing GATA-1 activity through the induction of HES1. *J Biol Chem*, 280:4929-4939, 2005
- Sakane-Ishikawa E, Nakatsuka S, Tomita Y, Fujita S, Nakamichi I, Takakuwa T, Sugiyama H, Fukuhara S, Hino M, Kanamaru A, Soma T, Tsukaguchi M, Igarashi K, Kanamaru Y, Soma T, Tsukaguchi M, Igarashi K, Kanakura Y, Aozasa K. Prognostic Significance of BACH2 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study of the Osaka Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*, 23:8012-8017, 2005
- Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y. Inflammation markers and liver dysfunction. *Ann Hematol*, 84:136, 2005
- Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin Chem* 51:545-552, 2005
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Komada F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*, 106:2627-2632, 2005
- Koma Y, Ito A, Watabe K, Hirata T, Mizuki M, Yokozaki H, Kitamura T, Kanakura Y, Kitamura Y. Distinct role for c-kit receptor tyrosine kinase and SgIGSF adhesion molecule in attachment of mast cells to fibroblasts. *Lab Invest*, 85:426-35, 2005
- Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, Fuji A, Yuasa T, Manki A, Sakurai Y, Nakajima M, Kobayashi H, Fujiwara I, Tsutsumi H, Utani A, Nishigori C, Heike T, Nakahata T, Miyachi Y. : Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kB activation: common genetic etiology with Blau syndrome *Blood*, 105:1195-1197, 2005
- Yasumi, T., Katamura, K., Okafuji, I., Yoshioka, T., Meguru, T., Nishikomori, R., Kusunoki, T., Heike, T. and Nakahata, T.

Limited ability of antigen-specific Th1 responses to inhibit Th2 cell development in vivo. *J. Immunol.* 174:1325-1331, 2005

Nagato, Heike T., Kata T., Yamanaka Y., Yoshimoto M., Shimazaki T., Okano H., and Nakahata T.: Prospective characterization of neural stem cells by flow cytometry analysis using a combination of surface markers. *J Neurosci Res*, 80: 456-466, 2005

T. Kusunoki, I. Okafuji, T. Yoshioka, M. Saito, R. Nisikomori, T. Heike, M. Sugai, A. Shimizu, T. Nakahata: SPRINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 115: 636-638, 2005

Kawamura T., Ono K., Morimoto T., Wada H., Hirai M., Hidaka K., Morisaki T., Heike T., Nakahata T., Kita T, and Hasegawa K.: Acetylation of GATA-4 is involved in the differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* *J Biol Chem*, 280: 19682-19688, 2005

Yoshimoto M., Chang H., Shiota M., Kobayashi H., Umeda K., Kawakami A., Heike T., and Nakahata T.: Two different roles of purified CD45+ c-kit+ Sca-1+ Lin- cells after transplantation in muscles *Stem Cells*, 23: 610-618, 2005

Saito, M., Fujisawa, A., Nishikomori, R., Kambe, N., Nakata-Hizume, M., Yoshimoto, M., Ohmori, K., Okafuji, I., Yoshioka, T., Kusunoki, T., Miyachi, Y., Heike T., and Nakahata T.: Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurogenic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 52: 3579-3585, 2005.

A neurosphere-derived factor, Cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. Kato T, Heike T, Okawa K, Haruyama M, Shiraishi K, Yoshimoto M, Nagato M, Shibata M, Kumada T, Yamanaka Y, Hattori H, Nakahata T *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006 in press

(平成18年度)

Baba S, Heike T., Umeda K, Iwasa T, Kaichi S, Hiraumi Y, Doi H, Yoshimoto M, Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T, Nakahata T.: Generation of Cardiac and Endothelial Cells from Neonatal Mouse Testis-derived Multipotent Germline Stem Cells.e from lethality. *Stem Cells*, in press 2007

Kurokawa K, Yorifuji T, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Takayanagi M, Kobayashi K, Yoshino M, Kosho T, Adachi M, Otsuka H, Yamamoto S, Murata T, Suenaga A, Ishii T, Terada K, Shimura N, Kiwaki K, Shintaku H, Yamakawa M, Nakabayashi H, Wakutani Y, Nakahata T.: Molecular and clinical analyses of Japanese patients with carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency. *J Hum Genet*, in press 2007

Shiota M, Heike T., Haruyama M, Baba S, Tsuchiya A, Fujino H, Kobayashi H, Kato T, Umeda K, Yoshimoto M, Nakahata T.: Isolation and characterization of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells with myogenic and neuronal properties. *Stem Cells*. *Exp Cell Res*, 10:1008-23, 2007

Tsuchiya A, Heike T., Baba S, Fujino H, Umeda K, Matsuda Y, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y, Nakahata T.: Long-term culture of postnatal mouse hepatic stem/progenitor cells and their relative developmental hierarchy. *Stem Cells*, in press 2007

Fujisawa A, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Tanizaki H, Kanazawa N, Adachi S, Heike T., Sagara J, Suda T, Nakahata T., Miyachi Y.: Disease-associated mutations in CIAS1 induce cathepsin B-dependent rapid cell death of human THP-1 monocytic cells. *Blood*, in press 2007

Sugiyama D, Ogawa M, Nakao K, Osumi N, Nishikawa S, Nishikawa S, Arai K, Nakahata T., Tsuji K.: B cell potential can be obtained from pre-circulatory yolk sac, but with low frequency. *Dev Biol*, 301: 53-61, 2007

- Shinoda G, Umeda K, Heike T, Arai M, Niwa A, Ma F, Suemori H, Luo HY, H K Chui D, Torii R, Shibuya M, Nakatsuji N, Nakahata T: α 4-integrin+ endothelium derived from primate embryonic stem cells generates both primitive and definitive hematopoietic cells. *Blood*, in press 2006
- Suzuki K, Hiramatsu H, Fukushima Shin tani M, Heike T, Nakahata T: Efficient assay for evaluating human thrombopoiesis using NOD/SCID mice transplanted with cord blood CD34(+) cells. *Eur J Haematol*. 78:123-30, 2007
- Tanaka H, Matsumura I, Itoh K, Hatsuyama A, Shikamura M, Satoh Y, Heike T, Nakahata T, Kanakura Y: HOX decoy peptide enhances the ex vivo expansion of human umbilical cord blood CD34+ hematopoietic stem cells/hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells*, 24:2592-602, 2006
- Kitawaki T, Kadowaki N, Sugimoto N, Kambe N, Hori T, Miyachi Y, Nakahata T, Uchiyama T: IgE-activated mast cells in combination with pro-inflammatory factors induce Th2-promoting dendritic cells. *Int Immunol*, 18:1789-99, 2006
- Kobayashi R, Yabe H, Hara J, Morimoto A, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Tsukimoto I, Kato K, Kigasawa H, Tabuchi K, Nakahata T, Ohga S, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.: Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol*, 135:693-6, 2006
- Mamada M, Yorifuji T, Yorifuji J, Kurokawa K, Kawai M, Momoi T, Nakahata T: Fibrillin I gene polymorphism is associated with tall stature of normal individuals. *Hum Genet*, 120:733-5, 2007
- Matsubara H, Kobayashi M, Tokumasu M, Nakanishi H, Miyazaki M, Mizushima Y, Hiramatsu H, Adachi S, Nakayama T, Onishi E, Nakahata T: *Salmonella enteritidis* septic arthritis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 47:1435-7, 2006
- Umeda K, Heike T, Nakata-Hizume M, Niwa A, Arai M, Shinoda G, Ma F, Suemori H, Luo HY, Chui DH, Torii R, Shibuya M, Nakatsuji N, Nakahata T: Sequential analysis of alpha- and beta-globin gene expression during erythropoietic differentiation from primate embryonic stem cells. *Stem Cells*, 24:2627-36, 2006
- Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S.: Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. *Stem Cells*, 24:2456-65, 2006
- Kato T, Heike T, Okawa K, Haruyama M, Shiraishi K, Yoshimoto M, Nagato M, Shibata M, Kumada T, Yamanaka Y, Hattori H, Nakahata T: A neurosphere-derived factor, cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103:6019-24, 2006
- Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, Kato K, Ogawa A, Nakahata T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E; Japan Infant Leukemia Study Group.: Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood*, 107:4633-35, 2006
- Umeda K, Heike T, Yoshimoto M, Shinoda G, Shiota M, Suemori H, Luo HY, Chui DH, Torii R, Shibuya M, Nakatsuji N, Nakahata T: Identification and characterization of hemoangiogenic progenitors during cynomolgus monkey embryonic stem cell differentiation. *Stem Cells*, 24:1348-58, 2006
- Kimura S, Maekawa T: Stem cell transplantation for Ph+ leukemias in the imatinib and post-imatinib eras.

Bone Marrow Transplantation: New Research, 1-38,2006

Naito, H., Kimura, S., Nakaya, Y., Naruoka, H., Kimura, S., Ito, S., Wakayama, T., Maekawa, T. and Hirabayashi, K.: In vivo inhibitory effect of NS-187, a dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, on the proliferation of leukemic cells harbouring Abl kinase domain mutations. *Leuk Res*, 30(11): 1443-46,2006

Matsumoto, S., Okitsu, T., Iwanaga, Y., Noguchi, H., Nagata, H., Yonekawa, Y., Yamada, Y., Fukuda, K., Shibata, T., Kasai, Y., Maekawa, T., Wada, H., Nakamura, T., Tanaka, K.: Successful islet transplantation from non-heart-beating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation*, 82(4):460-5, 2006

Kimura, S., Ashihara, E., Maekawa, T.: New tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Pharma. Biotech*,7(5):371-9,2006

Maekawa, T.: How to comply with cGMP during early phase of translational cell therapy at academia. *Clin Eval*,33(3): 569-578,2006

Kimura, S., Niwa, T., Hirabayashi, K., Maekawa, T.: Development of NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Chemo Pharmacol*, 58 Suppl7: 55-61, 2006

Sato, K., Nogawa, M., Yuasa, T., Kimura, S., Segawa, H., Yokota, A., Maekawa, T.: A third generation bisphosphonate, minodronic acid (YM529), successfully prevented the growth of bladder cancer in vitro and in vivo. *Brit J Cancer*,95:(10) 1354-61,2006

Yokota, A., Kimura, S., Masuda, S., Ashihara, E., Kuroda, J., Sato, K., Kamitsuji, Y., Kawata, E., Deguchi, Y., Urasaki, Y., Terui, Y., Ruthardt, M., Ueda, T., Hatake, K., Inui, K., and Maekawa, T.: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph+

leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood*, 109(1):306-14,2007

Horie, N., Murata, H., Kimura, S., Takeshita, H., Sakabe, T., Matsui, T., Maekawa, T., Kubo, T., Fushiki, S.: Combined effects of a third-generation bisphosphonate, zoledronic acid with other anti-cancer agents against osteosarcoma. *Brit J Cancer*, 96(2): 255-61, 2007

Horie, N., Murata, H., Nishigaki, T., Segawa, H., Yuasa, T., Kimura, S., Maekawa, T., Fushiki, S., Kubo, T.: The third-generation bisphosphonates inhibit tumor proliferation and induce apoptosis in murine osteosarcoma in vitro. *Cancer Lett*, in press 2006

Ashihara, E., Tsuji, H., Sakashita, Y., Haga, H., Yurugi, K., Kimura, S., Egawa, H., Manabe, T., Uemoto, S., Maekawa, T.: Anti-donor antibody in patients receiving ABO-identical and HLA-mismatched living donor liver transplants: effect on survival. *Transplantation*, in press 2006

Kageyama, S., Iwaki, H., Inoue, H., Isono, T., Yuasa, T., Nogawa, M., Maekawa, T., Ueda, M., Kajita, Y., Ogawa, O., Toguchida, J., Yoshiki, T.: A novel tumor-related protein, C7orf24, identified by proteome differential display of bladder urothelial carcinoma. *Proteomics*, in press 2006

Yurugi, K., Kimura, S., Ashihara, E., Tsuji, H., Kawata, E., Kamitsuji, Y., Hishida, R., Takegawa, R., Egawa, H., Maekawa, T.: Rapid and accurate measurement of anti-A/B IgG antibody in ABO-unmatched living donor liver transplantation by surface plasmon resonance. *Transfusion Med*, in press 2006

Uchida, R., Ashihara, E., Sato, K., Kimura, S., Kawata, E., Taniguchi, K., Okamoto, M., Shimura, K., Kiyono, Y., Shimazaki, C., Taniwaki, M., Maekawa, T.: $\gamma\delta$ T cells kill myeloma cells by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun*, in press 2007