

後者においては Wnt-β-カテニン経路やテロメラーゼ活性の増強が一部関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

G. 付記

本研究の一部は、米国立保健研究所(National Institutes of Health, USA)ならびに米国南カリフォルニア大学(University of Southern California)において S. Shi 博士ならびに T. Yamaza 博士の指導の下に実施された。報告の最後にあたり、両博士への深謝の意を表すものである。

H. 研究発表

論文発表

*Yamaza T, [#]Miura Y, Bi Y, Liu Y, Akiyama K, Sonoyama W, Patel V, Gutkind S, Young M, Gronthos S, Le A, Wang CY, Chen W, and Shi S. Pharmacologic Stem Cell Based Intervention as A New Approach to Osteoporosis Treatment in Rodents. *Pros ONE* 2008; 3: e2615. (*These authors contributed equally to this work)

Miura Y, Nishizawa M, Kaneko H, Watanabe M and Tsudo M. A male with primary breast lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84: 191-192. Epub 2008 Sep 19.

*Yamaza T, [#]Miura Y, Akiyama K, Bi Y, Sonoyama W, Gronthos S, Chen W, Le A, and Shi S: Mesenchymal Stem Cell-Mediated Ectopic Hematopoiesis Alleviates Aging-Related Phenotype in Immunocompromised Mice. *Blood*

2009;113:2595-2604. Epub 2008 Dec 12. (*These authors contributed equally to this work)

Muramatsu H, Kimura S, Ichinohe T, Ashihara E, Ishikawa T, Maekawa T, and Uchiyama T. Consulting clinic for related family donors in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 1073-1075.

Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, Mehta J, Sohn SK, and Uchiyama T. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: Individual patient data-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion* 2009; 49: 624-635. Epub 2009 Jan 2.

Mizumoto C, Kanda J, Ichinohe T, Ishikawa T, Matsui M, Kadowaki N, Kondo T, Imada K, Hishizawa M, Kawabata H, Nishikori M, Yamashita K, Takaori-Kondo A, Hori T, and Uchiyama T. Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning. *Int J Hematol* (in press)

H. 知的財産権の出願状況

本研究で得られた知見に関して、日本国内における知的財産権の出願は行われていない。

ス特異的 CTL を臨床応用可能なレベルに増幅することができた。

セルプロセッシングセンター内で調整した培養細胞の安全性も確認されたことより臨床試験を開始する条件は整ったものと考えられる。

E. 結論

ウイルス特異的 CTL による臨床第1相試験実施に必要な基礎実験がおわり、セルプロセッシングセンターを含めた研究基盤も整備された。当院倫理委員会での承認も済み臨床第1相試験が開始された。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Muramatsu H, Tanaka M, Yoshida N, Yoshimi A, Kudo K, Ito M, Kojima S. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2008 Nov 1. [Epub ahead of print]
- 2) Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Miyama J, Kikushi A, Manabe A, Koike K, Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res*. 2008 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 3) Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2008; 88: 575-582
- 4) Yoshimi A, Kojima S, Tanigushi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 1057-1063
- 5) Fujita A, Ihara M, Suzuki R, Enomoto Y, Sugiyama H, Sugata K, Suga S, Asano Y, Tagasaki Y, Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T. Elevated serum cytokine levels are associated with human herpesvirus 6 reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *J Infect*. 2008; 57: 241-248
- 6) Yoshida N, Yagasaki H, Takahashi Y, Yamamoto T, Liang J, Wang Y, Tanaka M, Hama A, Nishio N, Kobayashi R, Hotta N, Asami K, Kikuta A, Fukushima T, Hirano N, Kojima S. Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria -type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2008; 142: 427-435
- 7) Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, Mimaya J, Suzuki C, Hayakawa M, Kojima S. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient

- leukaemia. Br J Haematol. 2008; 142: 610-615
- 8) Yabe M, Sako M, Yabe H, Osugi Y, Kurosawa H, Nara T, Tokuyama M, Adachi S, Kobayashi C, Yanagimachi M, Ohtsuka Y, Nakazawa Y, Ogawa C, Manabe A, Kojima S, Nakahata T; Japanese Childhood MDS Study Group. A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Transplant*. 2008; 12: 862-867
- 9) Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, Tanaka M, Hidaka H, Watanabe N, Yoshimi A, Matsumoto K, Kudo K, Kato K, Horibe K, Kojima S. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome. *Br J Haematol*. 2008; 140: 552-561
- 10) Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Otsuka Y, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008; 111: 1054-1059

学会発表

高橋義行、鈴木進、村松秀城、西尾信博、谷ヶ崎博、石屋聡美、白数昭雄、石田高司、惠美宣彦、小島勢二

同種造血幹細胞移植後の難治性ウイルス感

染症に対するウイルス抗原特異的細胞障害性T細胞 (CTL) の体外増幅法の開発
第 31 回日本造血細胞移植学会総会、2009 年、2月5、6日、札幌

G. 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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧

分担研究報告書

マウスモデルを使った造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較

分担研究者 品川 克至 岡山大学医学部 血液・腫瘍内科 講師

研究要旨 移植後肺障害 Idiopathic pneumonia syndrome (IPS)は、移植後に感染症以外の原因による肺胞障害により発症する予後不良な肺合併症であり、肺への放射線照射 RT とドナー免疫担当細胞の関与が考えられている。ドナー免疫担当細胞を含む造血幹細胞は、静脈内骨髄移植 (iv-BMT) 後では多くが肺へトラップされるが、骨髄内骨髄移植 (intra-BMT) では少ないと考えられ、Ikehara らはマウスモデルを用いて intra-BMT では iv-BMT よりも移植片対宿主病(GVHD)が抑制されることを報告している。我々は intra-BMT では iv-BMT よりも IPS の発症が軽減されるとの仮設のもとに、IPS のマウスモデルにより intra-BMT と iv-BMT を比較検討した。両群間で生存率、GVHD スコアに有意な差は認められなかったが、移植 6 週後の気管支肺胞洗浄では、回収液中の総細胞数および T 細胞数は、intra-BMT において iv-BMT よりも少ない傾向にあり、組織学的にも intra-BMT において細胞浸潤、組織障害が軽度であった。以上から IPS は intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。

A. 研究目的

移植後肺障害 Idiopathic pneumonia syndrome (IPS)は、移植後に感染症以外の原因により広汎な肺胞障害を生じて発症する予後不良な肺合併症の総称であり、肺への放射線照射 RT とドナー免疫担当細胞の関与が考えられている。診断基準は、a) 広範な肺胞障害の存在、b) 下気道感染症の否である。胸部 X-P, CT 上の多発浸潤影の出現、肺炎の臨床症状、肺機能障害（低 O₂ 血症、拘束性肺機能障害）が見られる。また、気管支鏡検査により、細菌、真菌、ウイルス感染を否定するこ

とが必要である。頻度は、同種移植では再生不良性貧血など非腫瘍性疾患では 3~7%、白血病など腫瘍性疾患では 7~10%、自己移植後では 6%といわれており、悪性腫瘍に対する同種移植後に多い。発症時期は移植後、中央値で 21 日といわれているが、2 ヶ月以降の発症もある。死亡率は 60~82% であり予後はきわめて不良である。発症に関与する危険因子として、前述の悪性腫瘍に対する同種移植の他、高齢、全身放射線照射 (TBI)、移植片対宿主病 (GVHD) などが推定されている。

病態メカニズムは明らかでな

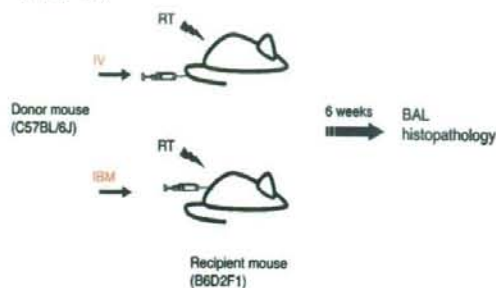
いが、TBIによる組織障害によりサイトカインの誘導や、肺上皮細胞でのMHC、補助シグナル、接着因子の発現上昇などが発生し、肺局所へのドナー細胞の流入と活性化がおり、肺胞上皮とドナーT細胞の接触による免疫反応、およびRTによる肺障害の両者により発症することが推定されている。

ドナー免疫担当細胞を含む造血幹細胞は、静脈内骨髄移植(iv-BMT)後では多くが肺へトラップされるが、骨髄内骨髄移植(intra-BMT)では少ないと考えられる。Ikeharaらは、マウスモデルを用いて、intra-BMTではiv-BMTよりもGVHDが抑制されることを報告しているが、我々はintra-BMTではiv-BMTよりもIPSの発症が軽減されるとの仮説を立てた。マウスモデルを用いて、IPSに対するintra-BMTの影響に関してiv-BMTと比較検討を行った。

B. 研究方法

DonorマウスにはC57BL/6Jを用い、RTで前処置したレシピエントマウスB6D2F1にiv BMTとintra-BMTを行い比較検討した。移植後の、体重およびGVHDスコアを評価し、生命予後を観察した。また移植後6週間後に、気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage(BAL)を行い、回収液中の細胞を解析した。また、肺組織を検討した。(図1)

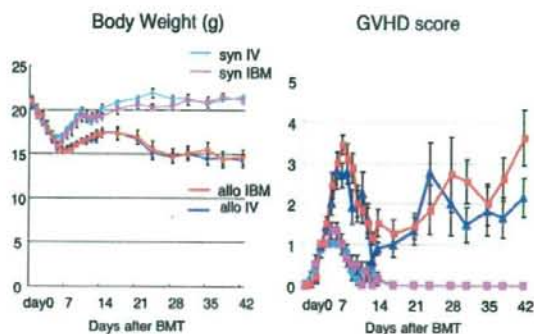
(図1)



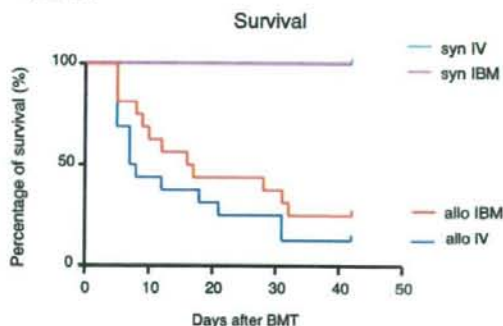
C. 研究結果

このモデルでは、両群間で生存率、GVHDスコアに有意な差は認められなかった。(図2,3)

(図2)



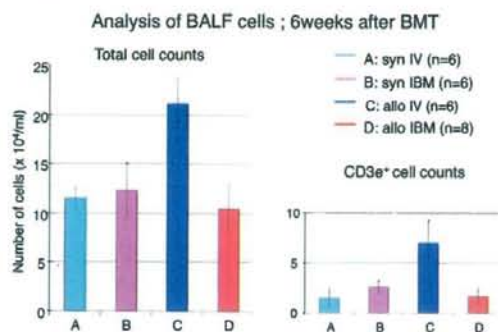
(図3)



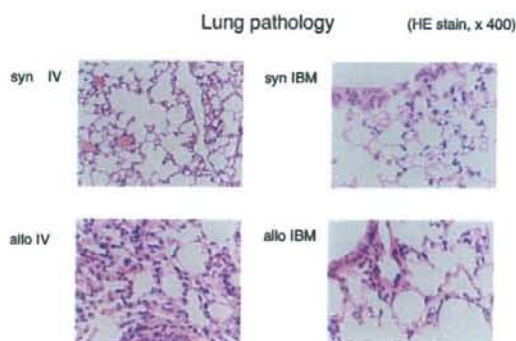
しかし、移植6週後のBALでは、回収洗浄液中の総細胞数およびT細胞数は、intra-BMTにおいてiv-BMTよりも少ない傾向にあり、組織学的にもintra-BMTにおい

て細胞浸潤、組織障害が軽度であった。以上から IPS は intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。

(図 4)



(図 5)



D. 考察

IPS マウスモデルによる、iv-BMT と intra-BMT の比較研究は過去になく、今回肺局所のリンパ球の集積が観察された意義は大きいと思われる。T細胞がどのようなサイトカインや、細胞表面マーカーの発現変化により、IPS 発症に関与しているかを明らかにすることが今後の課題である。

E. 結論

今回検討した IPS マウスモデ

ルでは iv-BMT に比し intra-BMT において軽度である可能性が示唆された。さらにマウス IPS モデルを用いて、1) 肺組織標本の免疫染色などによる評価、2) BALF 洗浄液中の種々のサイトカイン量を測定、3) 移植後輸注細胞の肺へのトラップに関して、IVIS imaging system を用いて iv-BMT との比較検討をおこなう予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

論文発表；本研究に関する既発表論文

- 1) Fukui J, et al.: Prevention of Graft-Versus-Host Disease by Intra-Bone Marrow Injection of Donor T Cells Stem cells 25:1595-1601, 2007
- 2) T Fukuda, P J Martin, et al ; Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 102:2777-2785, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

「新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究」

分担研究(東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野 森尾友宏)

研究協力者(東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ウイルス治療学 清水則夫)

「骨髄内造血細胞移植後の生着・免疫学的再構築促進等を目的とした、*ex vivo*増殖ドナー活性化T細胞輸注療法(活性化CD4-DLIなど)の開発」

研究要旨

骨髄内造血細胞移植後の諸問題に対応するための、細胞治療の開発に向けて基礎的解析を行った。臍帯血移植後患者においては5例で、臍帯血移植後のバッグから細胞を回収して、固相化CD3抗体+IL-2の存在下でCD4T細胞を増殖した。また基礎的な検討として、CD8T細胞の増殖培養、CD8 subsetの増殖培養も行った。さらに、培養したT細胞のmemory/effectorサブセット、機能的表面抗原発現、サイトカイン産生を解析し、成人末梢血から培養したものと、臍帯血から培養したもので比較検討を行った。

A. 研究目的

骨髄内造血細胞移植において、治療成績の向上のために様々な工夫がなされている。その1つが、ドナーリンパ球輸注(DLI)の併用であるが、ヒトにおいては生着や移植後再発予防に寄与するリンパ球亜群について未だ明らかではない。また骨髄内臍帯血移植においては、DLIの併用が行えず、何らかの方策を講じることが望ましい。

造血細胞移植後の生着不全、日和見感染症、再発に対しては*ex vivo*増殖ドナー活性化CD4T細胞輸注療法が有効であることが、探索的臨床研究から明らかになりつつある。

本年度の研究では、骨髄内造血細胞移植に使用できる可能性のあるT細胞について、増殖後の特定を検討すると共に、個々の細胞集団を増殖可能かどうか検証することを目的とした。

B. 研究方法

1) 臍帯血あるいは成人末梢血から単核球を分離し、固相化CD3抗体+IL-2存在下に培養を行った。

2) 増殖した細胞においては、表面抗原分析、網羅的遺伝子発現解析、サイトカイン産生能などを測定した。

3) T細胞サブセットについてはFACSにてソーティングして、その細胞集団の増殖を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臍帯血という貴重な資源を用いて行われる研究であり、倫理審査委員会の承認を経て研究が行われる。また、研究用であるが、培養に当たってはSOPに従い、クリーンルームで行われる。

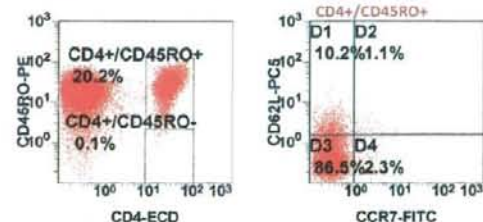
C. 研究結果

1) 成人末梢血及び臍帯血から培養したCD4陽性細胞の性状解析

1. 表面抗原分析

培養に従いmemory細胞の増加を認め、培養12日目には90%以上がCD45RO+CD62L-CCR7-エフェクターメモリー細胞となった。また培養した細胞では様々な共刺激分子の発現を認めた。

CD28, CD40L, ICOSなどのcostimulatory factorのみならず、CTLA-4やPD-1などのinhibitoryに働く分子の発現を認め、様々なeffector細胞が混在した細胞集団が得られることが確認された。CD4+CD25+FoxP3+の制御性T細胞については培養初期に増加し、12日



目には減少するという現象が認められた。

図1: CD45RO+CD62L-CCR7-細胞

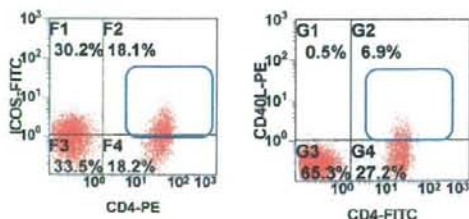


図2: CD40L, ICOSなどの共刺激分子の発現

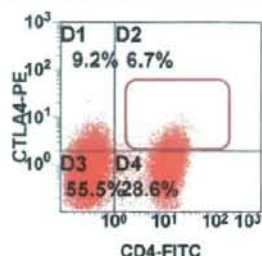


図3:CTLA-4の誘導

2. 系統的遺伝子発現プロファイリング

臍帯血及び成人から培養した $>97\%$ 純化されたCD4T細胞を用いて、遺伝子発現解析を行った結果、臍帯血ではFoxP3, CD40L, CD70, 4-1BB, RANKL, TRAIL, CD38の発現が亢進しており、逆にIL-7, IL-17, IL-6R, IL-7R, ROR γ tの発現は低下していることが明らかに成った。

さらにサイトカイン産生能を検証したところ、Th1, Th2サイトカイン産生は臍帯血=成人であったが、臍帯血ではIL-10, TGF- β の産生が亢進しており、一方IL-17産生は低下していることが明らかに成った。これは臍帯血において制御性T細胞がより誘導されやすいという現象と合致しており、また、ROR γ tの低下はIL-17産生能の低下と一致するデータであった(成育医療センター、清河博士、藤原博士らとの共同研究)

3. 各細胞サブセットの増幅

CD8細胞の増殖も問題なく行えることが明らかになったが、さらにその中のCXCR3+集団を集めて増殖させたと、inhibitoryな性格を保持したまま増殖させる可能であることが明らかになった。

D. 考察

今回の解析から培養したT細胞の性状がより明らかになり、CD4, CD8共にeffector細胞をレパートアを保ったまま、またある程度元来の極性を保ったまま、増殖させることが可能であることが判明した。

とくに抑制性サイトカインを分泌する集団/免疫反応を負に制御する分子を発現する細胞集団を増殖させることができることは、その除去あるいは積極的な使用の両面で、将来的な需要があると考えられる。

E. 結論

Ex vivoで増幅したT細胞の性状解析及び、臍帯血と成人での違いについて詳細に検討した。今後骨髄内細胞移植の臨床応用が進むにあたり、様々な細胞集団を増殖して提供できるシステムできるものと考えられる。

F. 健康危険情報

報告すべき健康被害、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, Shimizu N, **Morio T**, Mochizuki M. Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. [Journal Article] Japanese Journal of Ophthalmology. 52(6):463-7, 2008
- Honda M, Takagi M, Chessa L, **Morio T**, Mizuatni S. Rapid diagnosis of ataxia-telangiectasia by flow cytometric monitoring of DNA damage-dependent ATM phosphorylation. *Leukemia*. 2008 Jul 17. [Epub ahead of print]
- Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, **Morio T**, Mochizuki M. Association of varicella-zoster virus (VZV) load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *Br J Ophthalmol*.92(4):505-8, 2008
- Suzuki K, Tsugawa K., Oki E, **Morio T**, Ito E, Tanaka H. Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia. *Ped. Nephrol*. 23: 1005-1008, 2008.
- Morio T**, Kim H, Ku, Artemis, and Ataxia-Telangiectasia-Mutated: Signaling Networks in DNA Damage. *Int J Biochem Cell Biol*.40:598-603, 2008.
- Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, **Morio T**, Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, Takayanagi H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell*, 132: 794-806, 2008.
- Takahashi N. **Morio T**. Common variable immunodeficiency. *Japanese Journal of Clinical Immunology* 31(1):9-16, 2008
- Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, **Morio T**, Sugamoto Y, Mochizuki M. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids

of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 92:928-32, 2008.

9. Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, Takeda H, Kawasaki K, Mizukami T, Nunoi H, Ochiai H, **Morio T**, Kosaka Y. Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 87:88-90, 2008.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 森尾友宏、高橋尚美、水谷修紀 ICOS 欠損症における T 細胞機能異常、第 2 回日本免疫不全症研究会、2009 年 1 月 30 日、東京

2. **Tomohiro Morio** Ex vivo expansion of CD4 T-cells from cryopreserved cord blood and its application in adaptive immunotherapy post cord blood transplant. 第 35 回日本低温医学会総会、2008 年 11 月 21 日、東京

3. 森尾友宏、造血幹細胞移植後の細胞治療の現状と展望、第 3 回新潟細胞再生療法フォーラム、2008 年 10 月 24 日、新潟

4. 森尾友宏、造血細胞移植後 ex vivo 増幅 CD4T 細胞輸注療法、第 70 回日本血液学会総会、2008 年 10 月 10 日-12 日、京都

5. 森尾友宏、増殖リンパ球による細胞療法、第 15 回ヘルペス感染症フォーラム、2008 年 8 月 22 日-23 日、札幌

6. 森尾友宏、梶原道子、清水則夫、伊藤仁也、藤原成悦、大隅一興、関根暉彬、造血幹細胞移植後ウイルス感染症に対する活性化 CD4DLI 療法、第 56 回日本輸血・細胞治療学会、2008 年 4 月 26 日、福岡

7. **Morio T**, Watanabe F, Takahashi N, Sato M, Sato R, Takagi M, Imadome K, Miyawaki T, Domenico Delia, Nakamura K, Richard Gatti, Mizutani S. Ataxia-Telangiectasia in Japan: Phenotypic variations in affected siblings with Ataxia-Telangiectasia. Ataxia telangiectasia workshop 2008, Ohtsu, April 22-25, 2008.

8. **Morio T** Ataxia telangiectasia: Involvement of ATM in immunodeficiency and leukemogenesis. Symposium on Recent

Advances in Cell Function and Defense Mechanism, Seoul, April 18, 2008.

9. **Morio T**. Immunodeficiencies with impaired DNA damage response. Recent Advances in DNA Damage Response, Seoul, April 18, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

APPLICATION OF SYNOVIUM-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS (MSCs) FOR CARTILAGE OR MENISUCUS REGENERATION (米国国際特許出願中 YCT-1301) 出願人：関矢一郎、発明者：宗田大、森尾友宏、清水則夫、黒岩保幸

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Omae M, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Miyake T, Fukui J, Iwai H, Yaamashita T, and <u>Ikehara S</u>	Long-term maintenance of donor-derived hemopoiesis by intra-bone marrow-bone marrow transplantation.	Stem Cells and Dev.	17	291-302	2008
Suzuki Y, Adachi Y, Zhang Y, Minamino K, Iwasaki M, Mukaide H, Nakano K, Koike Y, Wang J, Koike-Kiriyama N, Shigematsu A, and <u>Ikehara S</u>	Administration of granulocyte colony-stimulating factor to recipients followed by intra-bone marrow-bone marrow transplantation accelerates acceptance of allogeneic bone marrow cells in mice.	Immunobiology	213	427-435	2008
Song C, Hisha H, Wang X, Li Q, Li M, Cui W, Guo K, Okazaki S, Mizokami T, Kato J, Cui Y, Feng W, Zhang Y, Shi M, Inaba M, Fan H, and <u>Ikehara S</u>	Facilitation of hematopoietic recovery by bone grafts with intra-bone marrow-bone marrow transplantation.	Immunobiology	213	455-468	2008
Shi M, Adachi Y, Sgigematsu A, Koike-Kiriyama N, Feng W, Yanai S, Yunze C, Lian ZX, Li J, and <u>Ikehara S</u>	Intra-bone marrow injection of donor bone marrow cells suspended in collagen gel retains injected cells in bone marrow, resulting in rapid hemopoietic recovery in mice.	Stem Cells	26	2211-2216	2008
Kato J, Hisha H, Wang X, Mizokami T, Okazaki S, Li Q, Song C, Maki M, Hosaka N, Adachi Y, Inaba M, and <u>Ikehara S</u>	Contribution of neural cell adhesion molecule (NCAM) to hemopoietic system in monkeys.	Ann. Hematol.	87	797-807	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Miyake T, Inaba M, Fukui F, Ueda Y, Hosaka N, Kamiyama Y, and <u>Ikehara S</u>	Prevention of GvH disease by intra-bone marrow injection of donor T cells: Involvement of bone marrow stromal cells.	Clin. Exp. Immunol.	152	153-162	2008
Cui W, Hosaka N, Miyake T, Takaki T, Nishida T, Inaba M, and <u>Ikehara S</u> : Analysis of Tolerance Induction using Triple Chimeric Mice	MHC-Disparate Thymus, Hemopoietic Cells and Microenvironment.	Transplantation	85	1151-1158	2008
Takaki T, Hosaka N, Miyake T, Cui W, Nishida T, Inaba M, and <u>Ikehara S</u>	Presence of donor-derived thymic epithelial cells in [B6→MRL/lpr] mice after allogeneic intra-bone marrow-bone marrow transplantation (IBM-BMT).	J. Autoimmune.	31	408-415	2008
Guo K, Inaba M, Li M, An J, Cui W, Song C, Wang J, Cui Y, Sakaguchi Y, Tsuda M, Omae M, Li Q, Wang X, Feng W, and <u>Ikehara S</u>	Long-Term Donor-Specific Tolerance in Rat Cardiac Allografts by Intra-Bone Marrow Injection of Donor Bone Marrow Cells.	Transplantation	85	93-101	2008
Feng W, Cui Y, Song C, Zhan H, Wang X, Li Q, Cui W, Guo K, Maki M, Hisha H, and <u>Ikehara S</u>	Prevention of osteoporosis and hypogonadism by allogeneic ovarian transplantation in conjunction with intra-bone marrow-bone marrow transplantation.	Transplantation	84	1459-1466	2008
Okazaki S, Hisha H, Mizokami T, Takaki T, Wang X, Song C, Li Q, Kato J, Kamiyama Y, and <u>Ikehara S</u>	Successful acceptance of adult liver allografts by intra-bone marrow-bone marrow transplantation.	Stem Cells Dev.	17	629-639	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Ryu T, Hosaka N, Miyake T, Cui W, Nishida T, Takaki T, Li M, Kawamoto K, and <u>Ikehara S</u>	Transplantation of newborn thymus plus hematopoietic stem cells can rescue supralethal irradiated mice.	Bone Marrow Transplantation	41	659-666	2008
Miyake T, Hosaka N, Cui W, Nishida T, Takaki T, Inaba M, Kamiyama Y, and <u>Ikehara S</u>	Adult thymus transplantation with allogeneic intra-Bone marrow-bone marrow transplantation from same donor induces strong graft-versus-tumor effects with mild graft-versus-host reaction with high thymopoiesis.	Immunology			In press
Nishida T, Hosaka N, Takaki T, Miyake T, Cui W, Inaba M, Kinoshita H, Matsuda T, and <u>Ikehara S</u>	Allogeneic intra-BM-BMT plus adult thymus transplantation from same donor has benefits for long-term survival even after sublethal irradiation or low-dose BM cell injection.	Bone Marrow Transplant.			In press
<u>Ikehara S</u>	A novel method of bone marrow transplantation (BMT) for intractable autoimmune diseases.	J. Autoimmun.	30	108-115	2008
Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Mochizuki M.	Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis.	Jap. J. Ophthalmol.	52(6)	463-7	2008
Honda M, Takagi M, Chessa L, <u>Morio T</u> , Mizuatani S.	Rapid diagnosis of ataxia-telangiectasia by flow cytometric monitoring of DNA damage-dependent ATM phosphorylation.	Leukemia		[Epub ahead of print]	2008
Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Mochizuki M.	Association of varicella-zoster virus (VZV) load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete.	Br J Ophthalmol.	92(4)	505-8	2008
Suzuki K, Tsugawa K, Oki E, <u>Morio T</u> , Ito E, Tanaka H.	Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia.	Ped. Nephrol.	23	1005-1008	2008
<u>Morio T</u> , Kim H.	Artemis, and Ataxia-Telangiectasia-Mutated: Signaling Networks in DNA Damage.	Int J Biochem Cell Biol.	40	598-603	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, <u>Morio T</u> , Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, Takayanagi H.	Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals.	Cell	132	794-806	2008
Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, <u>Morio T</u> , Sugamoto Y, Mochizuki M.	Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis.	Br J Ophthalmol.	92	928-32	2008
Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, Takeda H, Kawasaki K, Mizukami T, Nunoi H, Ochiai H, <u>Morio T</u> , Kosaka Y.	Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation.	Int J Hematol.	87	88-90	2008
高橋尚美、 <u>森尾友宏</u>	分類不能型免疫不全症、	日本臨床免疫学 会誌	31(1)	9-16	2008
<u>森尾友宏</u>	Ataxia telangiectasiaの臨床的特徴 全国調査から明らかになったこと	小児臨床	61(9)	1805-1810	2008
<u>森尾友宏</u>	【原発性免疫不全症候群】Ataxia telangiectasia	アレルギー・免疫	15(10)	1370-1377	2008
Kamei M, <u>Akatsuka Y</u> , et al.	HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens.	Blood			In press
Torikai H, <u>Akatsuka Y</u> , Yatabe Y, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Takahashi T.	Aberrant expression of BCL2A1-restricted minor histocompatibility antigens in melanoma cells: application for allogeneic transplantation.	Int J Hematol	87	467-73	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Watanabe K, Suzuki S, Kamei M, Toji S, Kawase T, Takahashi T, Kuzushima K, <u>Akatsuka Y.</u>	CD137-guided isolation and expansion of antigen-specific CD8 cells for potential use in adoptive immunotherapy.	Int J Hematol	88	311-320	2008
Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Muramatsu H, Tanaka M, Yoshida N, Yoshimi A, Kudo K, Ito M, <u>Kojima S.</u>	Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children.	Pediatr Transplant		[Epub ahead of print]	2008 Nov 1.
Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Miyama J, Kikushi A, Manabe A, Koike K, <u>Kojima S.</u>	Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia.	Pediatr Res		[Epub ahead of print]	2008 Nov 26.
Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, Horibe K, Matsuyama T, <u>Kojima S.</u> Kato K.	Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease.	Int J Hematol	88	575-582	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Yoshimi A, <u>Kojima S</u> , Tanigushi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network.	Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia.	Biol Blood Marrow Transplant	14	1057-1063	2008
Fujita A, Ihara M, Suzuki R, Enomoto Y, Sugiyama H, Sugata K, Suga S, Asano Y, Tagasaki Y, <u>Kojima S</u> , Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T.	Elevated serum cytokine levels are associated with human herpesvirus 6 reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients.	J Infect	57	241-248	2008
Yoshida N, Yagasaki H, Takahashi Y, Yamamoto T, Liang J, Wang Y, Tanaka M, Hama A, Nishio N, Kobayashi R, Hotta N, Asami K, Kikuta A, Fukushima T, Hirano N, <u>Kojima S</u> .	Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria -type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia.	Br J Haematol	142	427-435	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, Mimaya J, Suzuki C, Hayakawa M, <u>Kojima S.</u>	Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia.	Br J Haematol	142	610-615	2008
Yabe M, Sako M, Yabe H, Osugi Y, Kurosawa H, Nara T, Tokuyama M, Adachi S, Kobayashi C, Yanagimachi M, Ohtsuka Y, Nakazawa Y, Ogawa C, Manabe A, <u>Kojima S.</u> Nakahata T: Japanese Childhood MDS Study Group.	A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia.	Pediatr Transplant	12	862-867	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, Tanaka M, Hidaka H, Watanabe N, Yoshimi A, Matsumoto K, Kudo K, Kato K, Horibe K, <u>Kojima S.</u>	Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome.	Br J Haematol	140	552-561	2008
Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, Yabe H, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Morimoto A, Otsuka Y, Ohga S, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, <u>Kojima S</u> : Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia.	Blood	111	1054-1059	2008
Yamaza T, <u>Miura Y</u> , Bi Y, Liu Y, Akiyama K, Sonoyama W, Patel V, Gutkind S, Young M, Gronthos S, Le A, Wang CY, Chen W, and Shi S.	Pharmacologic Stem Cell Based Intervention as A New Approach to Osteoporosis Treatment in Rodents.	Pros ONE	3	e2615	2008
<u>Miura Y</u> , Nishizawa M, Kaneko H, Watanabe M and Tsudo M.	A male with primary breast lymphoma.	Am J Hematol	84	191-192 [Epub 2008 Sep 19.]	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	年号
Yamaza T, <u>Miura Y</u> , Akiyama K, Bi Y, Sonoyama W, Gronthos S, Chen W, Le A, and Shi S.	Mesenchymal Stem Cell-Mediated Ectopic Hematopoiesis Alleviates Aging-Related Phenotype in Immunocompromised Mice.	Blood	113	2595-2604	2009
Muramatsu H, Kimura S, <u>Ichinohe T</u> , Ashihara E, Ishikawa T, Maekawa T, and Uchiyama T.	Consulting clinic for related family donors in hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	41	1073-1075	2008
Kanda J, <u>Ichinohe T</u> , Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, Mehta J, Sohn SK, and Uchiyama T.	Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: Individual patient data-based meta-analysis of cohort studies.	Transfusion	49	624-635	2009
Mizumoto C, Kanda J, <u>Ichinohe T</u> , Ishikawa T, Matsui M, Kadowaki N, Kondo T, Imada K, Hishizawa M, Kawabata H, Nishikori M, Yamashita K, Takaori-Kondo A, Hori T, and Uchiyama T.	Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning.	Int J Hematol			In press