
厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法
による臨床診断の有用性に関するエビデンス創出

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中内 啓光

平成22 (2010) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による	1
臨床診断の有用性に関するエビデンス創出	
中内 啓光	
II. 分担研究報告	
1. 臍帯血ミニ移植後早期のキメリズム解析	5
渡辺 信和	
2. 全国の移植施設との共同研究におけるプロトコール作成	7
高橋 聡	
3. 造血細胞移植後の血小板のキメリズム解析に特化したプロトコールの作成	10
田野崎 隆二	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	17

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
総括研究報告書

HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による
臨床診断の有用性に関するエビデンス創出

研究代表者 中内 啓光（東京大学医科学研究所幹細胞治療研究分野・教授）

研究要旨

我々は、臍帯血移植後の造血ならびに病態の解析を目的に、FACSを使用した新規キメリズム解析法（HLA-Flow法）を考案した。本法は、迅速、高感度かつ定量的で、目的とする細胞を分取して詳細に解析できることから、生着不全と再発の早期診断に極めて有効である。しかしながら、多くの利点にもかかわらず、臨床研究の規模が限られ、使用するアリル特異的抗HLA抗体も染色性が不良かつ種類が不足していたため、本法は臨床検査として広く定着するには至っていない。そこで中内は、新たに開発した抗HLA抗体の作製法により染色性の良好な抗体を作製し、全国規模でのキメリズム解析の共同研究を進めて、本法の実用化を目指すことにした。

平成21年度、中内は我が国で高頻度のHLA-B35に対する新規抗HLA抗体を複数の蛍光色素で標識し、マルチカラー解析での有用性を高めた。また、大規模な共同研究に対応するため、マルチカラー解析とソーティングの機能を備えた高性能FACS機器を導入した。渡辺は虎の門病院・血液内科（谷口修一部長）と協議し、同院の臍帯血ミニ移植に特化したキメリズム解析のプロトコールを作成し、11月より臨床研究を開始した。高橋と田野崎は第1回キメリズム解析研究会（12月25日、医科研1号館講堂）を開催し、虎の門病院、原発性免疫不全症研究班（いずれも臍帯血ミニ移植）、兵庫医大（HLA半合致移植）、および岡山大学（生体肝移植）から演者を招いた。

平成22年度以降は抗体作製に加え、より大規模な臨床研究を予定している。我々はこれらの共同研究を通じ、全国の移植施設でHLA-Flow法がHLAミスマッチ移植の臨床検査と研究の手段として有効であるというエビデンスを確立したい。それにより、HLA-Flow法を我が国におけるHLAミスマッチ移植の標準的な検査法として定着させることが、本研究の最終目的である。

研究分担者

渡辺信和・東京大学医科学研究所病態解析領域・特任准教授
高橋聡・東京大学医科学研究所附属病院・准教授
田野崎隆二・国立がんセンター中央病院・医長

A. 研究目的

我が国における造血幹細胞移植の安全性の向上を目指して、全国の移植施設でHLA-Flow法がHLAミスマッチ移植の臨床検査の手段として有効であるというエビデンスを確立したい。それにより、HLA-Flow法を我が国におけるHLAミスマッチ移植の標準的な検査法とし

て定着させることが、本研究の最終目的である。

B. 研究方法

本研究計画は、研究代表者の中内が新たに開発した抗HLA抗体の作製法により染色性の良好な抗体を作製すること、および全国規模でのキメリズム解析の共同研究を進めることの2つに大別される。それぞれ各研究分担者を中心として計画が立案され、実施された。

(倫理面への配慮)

本研究では、多施設共同臨床研究を計画している。臨床研究を開始する前に、研究計画書をそれぞれの機関に設けられた倫理委員会に提出し、審査を受けて許可を得てから研究を開始する。実施に際しては、それぞれの機関において、ヘルシンキ宣言および厚生労働省が定めた『臨床研究に関する倫理指針』に従って研究計画を被験者に説明し、研究への参加を文書で同意を得てから検体を採取する。個人情報保護に関しては、各移植関連施設から東京大学医科学研究所へ送られてくる検体およびデータを匿名化して、個人と切り離して管理する。データの保存は、研究所へ申請した場所において、パスワードをかけたコンピュータと錠錠した保管庫で行う。

また、ヒトHLA等によるトランスジェニックマウスの免疫は、東京大学医科学研究所・実験動物研究施設で行なう。これらの実験は同施設の実験指針に従い、動物愛護上の十分な配慮を持って行なう。

C. 研究結果

中内は、我が国で高頻度のHLA-B35に対する新規抗HLA抗体を複数の蛍光色素で標識し、マルチカラー解析での有用性を高めた。また、

大規模な共同研究に対応するため、マルチカラー解析とソーティングの機能を備えた高性能FACS機器(FACS Aria II、Beckton-Dickinson社)を医科研に導入した。

渡辺は虎の門病院・血液内科(谷口修一部長)と協力して、同院の臍帯血ミニ移植に特化したキメリズム解析のプロトコールを作成した。本共同研究では、平成22年3月末日までに36例のミニ移植後早期のキメリズムを解析し、同院の臨床検査として極めて有用な情報をベッドサイドへ供給している。

高橋と田野崎は虎の門病院、原発性免疫不全症研究班(いずれも臍帯血ミニ移植)、兵庫医大(HLA半合致移植)および岡山大学(生体肝移植)から演者を招き、第1回キメリズム解析研究会(12月25日、医科研1号館講堂)を開催した。本研究会は、その後各研究グループ間の連絡の場として、有効に機能している。

D. 考察

抗HLA抗体の作製に関しては、HLA-B35に対する新規IgG型抗体がFACS解析で極めて染色性が良好であることが示された。このような抗HLA-B35抗体は世界でも皆無であるため、ハイブリドーマから大量に作製し、Alexa Fluor 488、PE、Alexa Fluor 647など複数の蛍光色素で標識し、今後進められる全国規模での臨床研究に供給する予定である。

虎の門病院・血液内科との共同研究では、臍帯血ミニ移植に特化したキメリズム解析のプロトコールにより、平成22年3月末日までに36例の患者で移植後早期の生着動態を解析した。これらの結果は、翌日までに同院・移植病棟へ伝達され、生着不全や再発(非寛解期移植では、再発は移植後早期でもみられる)の早期診断に極めて有用であることが実証さ

れた。平成22年度、虎の門病院ではキメリズム解析/HLA-Flow法を、ミスマッチ移植の標準的臨床検査として導入することを計画している。我が国で最も臍帯血移植数の多い虎の門病院（年間70例以上）で本解析法が導入されれば、全国の臍帯血移植施設における本解析法の実用化の促進に大きく寄与することが予想されて、極めて有意義である。

E. 結論

我々が独自に開発した抗HLA抗体作製法で得られた新規抗HLA-B35抗体は、実際のキメリズム解析に有効であることが判明した。

また、虎の門病院との共同研究として開始したキメリズム解析の臨床研究では、その有用性が移植医の間で認識され、同院への導入が検討されるに至っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Heterogeneity and hierarchy within the most primitive hematopoietic stem cell compartment. Morita Y, Ema H, Nakauchi H. *J Exp Med*. 2010 Apr 26. [Epub ahead of print]2.

2) Sugawara T, Oguro H, Negishi M, Morita Y, Ichikawa H, Iseki T, Yokosuka O, Nakauchi H, Iwama A. FET family proto-oncogene Fus contributes to self-renewal of hematopoietic stem cells. *Exp Hematol*. 2010 Apr 20. [Epub ahead of print]

3) Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koefler HP.

Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle*. 2010 Mar 23;9(6). [Epub ahead of print]

4) Oguro H, Yuan J, Ichikawa H, Ikawa T, Yamazaki S, Kawamoto H, Nakauchi H, Iwama A. Poised lineage specification in multipotential hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. *Cell Stem Cell*. 2010 Mar 5;6(3):279-86.

5) Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, Heissig B, Hattori K. Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration. *Blood*. 2010 Jan 28. [Epub ahead of print]

6) Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi H, Takaki S, Eto K. Lnk regulates integrin alphaIIb beta3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development in vivo. *J Clin Invest*. 120:179-90, 2009.

7) Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated

- fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.* 120:242-53, 2009
- 8) Hirabayashi M, Kato M, Kobayashi T, Sanbo M, Yagi T, Hochi S, Nakauchi H. Establishment of rat embryonic stem cell lines that can participate in germline chimerae at high efficiency. *Mol Reprod Dev.* 77(6):474, 2010.
- 9) Nishino T, Miyaji K, Ishiwata N, Arai K, Yui M, Asai Y, Nakauchi H, Iwama A. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by a small-molecule agonist of c-MPL. *Exp Hematol.* 37:1364-77, 2009.
- 10) Ishige I, Nagamura-Inoue T, Honda MJ, Harnprasopwat R, Kido M, Sugimoto M, Nakauchi H, Tojo A. Comparison of mesenchymal stem cells derived from arterial, venous, and Wharton's jelly explants of human umbilical cord. *Int J Hematol.* 90:261-69, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
分担研究報告書

HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による

臨床診断の有用性に関するエビデンス創出

研究課題：臍帯血ミニ移植後早期のキメリズム解析

研究分担者 渡辺 信和（東京大学医科学研究所病態解析分野・特任准教授）

研究要旨

平成21年度、渡辺は虎の門病院・血液内科（谷口修一部長）と協議し、同院の臍帯血ミニ移植に特化したキメリズム解析のプロトコールを作成し、11月より臨床研究を開始した。

A. 研究目的

虎の門病院との共同研究を通じて、本キメリズム解析／HLA-Flow法による生着不全の臨床診断を試みる。それにより、HLA-Flow法がHLAミスマッチ移植の臨床検査の手段として有効であるというエビデンスを確立し、本法を我が国におけるHLAミスマッチ移植の標準的な検査法として定着させることが本研究の目的である。

B. 研究方法

研究分担者の渡辺と共同研究者の松野直史医師（東京大学医科学研究所病態解析領域、特任研究員）は、虎の門病院・血液腫瘍内科の谷口修一部長と協議し、移植後早期の免疫反応と生着不全の病態解析を目的としたプロトコールを作成した。さらに、平成21年11月から、虎の門病院で臍帯血ミニ移植を受けた患者のキメリズム解析を開始した。

（倫理面への配慮）

臨床研究を開始する前に、研究計画書を虎の門病院に設けられた倫理委員会に提出し、

審査を受けて許可を得てから研究を開始した。実施に際しては、それぞれの機関において、ヘルシンキ宣言および厚生労働省が定めた『臨床研究に関する倫理指針』に従って研究計画を被験者に説明し、研究への参加を文書で同意を得てから検体を採取した。個人情報の保護に関しては、虎の門病院から東京大学医科学研究所へ送られてくる検体およびデータを匿名化して、個人と切り離して管理した。データの保存は、東京大学医科学研究所病態解析領域実験室（1号館2階）において、パスワードをかけたコンピュータと施錠した保管庫で行なった。

C. 研究結果

本共同研究では、平成22年3月末日までに36例のミニ移植後早期のキメリズムを解析し、同院の臨床検査として極めて有用な情報をベッドサイドへ供給している。

D. 考察

本共同研究を通じ、キメリズム解析／

HLA-Flow法が臨床検査法として極めて有用であることが認識された。平成22年度、虎の門病院では、本法をミスマッチ移植の臨床検査として導入することを計画している。我が国で最も臍帯血移植数の多い虎の門病院（年間70例以上）で本解析法が導入されれば、全国の臍帯血移植施設における実用化の促進に大きく寄与することが予想されて、極めて有意義である。

E. 結論

虎の門病院との共同研究で開始したキメリズム解析の臨床研究では、その有用性が移植医の間で認識され、当院への導入が検討されるに至っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizuno D, Agata H, Furue H, Kimura A, Narita Y, Watanabe N, Ishii Y, Ueda M, Tojo A, Kagami H., Limited but heterogeneous osteogenic response of human bone marrow mesenchymal stem cells to bone morphogenetic protein-2 and serum. *Growth Factors*. 28(1): 34-43, 2010.

2) Agata H, Asahina I, Watanabe N, Ishii Y, Kubo N, Ohshima S, Yamazaki M, Tojo A, Kagami H., Characteristic change and loss of in vivo osteogenic abilities of human bone marrow stromal cells during passage. *Tissue Eng. Part A*. 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]

3) Hideki Agata, Nobukazu Watanabe, Yumiko Ishii, Noriyuki Kubo, Satoshi Ohshima, Mika Yamazaki, Arinobu Tojo, Hideaki Kagami, Feasibility and efficacy of bone tissue engineering using human bone marrow stromal cells cultivated in serum-free conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 382: 353-358, 2009.

4) Yamazaki S, Suzuki N, Saito T, Ishii Y, Takiguchi M, Nakauchi H, Watanabe N. A rapid and efficient strategy to generate allele-specific anti-HLA monoclonal antibodies. *J. Immunol. Method*, 343(1): 56-60, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
分担研究報告書

HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による
臨床診断の有用性に関するエビデンス創出
研究課題：全国の移植施設との共同研究におけるプロトコール作成
研究分担者 高橋 聡（東京大学医科学研究所附属病院・准教授）

研究要旨

高橋と田野崎は第1回キメリズム解析研究会（12月25日、医科研1号館講堂）を開催し、虎の門病院、原発性免疫不全症研究班（いずれも臍帯血ミニ移植）、兵庫医大（HLA半合致移植）、および岡山大学（生体肝移植）から演者を招いた。高橋と渡辺は本研究会を基盤として、原発性免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植、およびC型肝炎による肝機能障害に対する生体肝移植において、それらの病態解析に特化したキメリズム解析のプロトコール作成に着手した。

A. 研究目的

全国の移植施設でHLA-Flow法がHLAミスマッチ移植の臨床検査の手段として有効であるというエビデンスを確立するため、キメリズム解析研究会を開催し、全国規模でのキメリズム解析の臨床研究を推進するためのプロトコールを作成する。

B. 研究方法

第1回キメリズム解析研究会（12月25日、医科研1号館講堂）を開催し、虎の門病院、原発性免疫不全症研究班（いずれも臍帯血ミニ移植）、兵庫医大（HLA半合致移植）、および岡山大学（生体肝移植）から演者を招いた。

（倫理面への配慮）

本研究では、多施設共同臨床研究を計画している。臨床研究を開始する前に、研究計画書をそれぞれの機関に設けられた倫理委員会に提出し、審査を受けて許可を得てから研究を開始する。実施に際しては、それぞれの機

関において、ヘルシンキ宣言および厚生労働省が定めた『臨床研究に関する倫理指針』に従って研究計画を被験者に説明し、研究への参加を文書で同意を得てから検体を採取する。個人情報の保護に関しては、各移植関連施設から東京大学医科学研究所へ送られてくる検体およびデータを匿名化して、個人と切り離して管理する。データの保存は、研究所へ申請した場所において、パスワードをかけたコンピュータと施錠した保管庫で行う。

C. 研究結果

高橋と渡辺は、原発性免疫不全症研究班の森尾友宏医師（東京医科歯科大学小児科・准教授）と協議し、原発性免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植後のキメリズム解析のプロトコールを作成した。本移植においては、移植後後期にlate rejectionと呼ばれる拒絶反応が起こることがあり、その病態の解析に特化したプロトコールを作成した。また、高木章

乃夫医師（岡山大学・消化器内科、助教）と協議し、C型肝炎による肝機能不全に対する生体肝移植後の病態解析を目的としたプロトコールを作成した。

D. 考察

ひとくちにキメリズム解析と言っても、その意義や至適解析法は、各移植法で大きく異なっている。したがって、それぞれの移植の問題点をよく理解し、それらの病態解明に特化したプロトコールを作成することが、本解析法の有用性を示す上で重要と考えられる。

E. 結論

キメリズム解析研究会は、全国規模でのキメリズム解析の臨床研究を進める上で、有効な機能を果たしている。すなわち、本研究会を基盤として、原発性免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植、およびC型肝炎による肝機能障害に対する生体肝移植に特化したプロトコールの作成が進められている。平成22年度に入り、これらのプロトコールに基づいた臨床研究が開始される予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi S, M. Ishige, N. Watanabe, T. Yamaguchi, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, A. Sato, F. Monma, R. Yamazaki, A. Fujita, N. Toki, H. Tanaka, T. Uehara, K. Fujimaki, K. Oshima, Y. Aisa, K. Motohashi, R. Hyo, Y. Najima, H. Kanamori, Y. Nannya, R. Sakai, S. Takada, T. Kobayashi, T. Hoshino, K.

Matsumoto, K. Hideyuki, J. Kato, A. Yokota, N. Nakamura, M. Tanaka, T. Mori, H. Sakamaki, S. Okamoto on behalf of Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Prospective analysis for antigen-specific cellular immune reconstitution after cord blood transplantation: immune response to CMV is not affected by HLA disparity. Bone Marrow Transplant. 43: S105, 2009. (Abstr. #959)

2) Konuma T, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Uchimaruru K, Iseki T, Tojo A, Asano S. Second myeloablative allogeneic stem cell transplantation (SCT) using cord blood for leukemia relapsed after initial allogeneic SCT. Leuk Res. 33: 840-842, 2009.

3) Konuma T, Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Nagamura-Inoue T, Uchimaruru K, Iseki T, Tojo A, Yamaguchi T, Asano S. Myeloablative unrelated cord blood transplantation for acute leukemia patients between 50 and 55 years of age: single institutional retrospective comparison with patients younger than 50 years of age. Ann Hematol. 88:581-8, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
分担研究報告書

HLA ミスマッチ造血細胞移植後の新規キメリズム解析法による
臨床診断の有用性に関するエビデンス創出

研究課題：造血細胞移植後の血小板のキメリズム解析に特化したプロトコールの作成
研究分担者 田野崎 隆二（国立がんセンター中央病院・医長）

研究要旨

田野崎は高橋と第1回キメリズム解析研究会（12月25日、医科研1号館講堂）を開催し、虎の門病院、原発性免疫不全症研究班（いずれも臍帯血ミニ移植）、兵庫医大（HLA半合致移植）、および岡山大学（生体肝移植）から演者を招いた。田野崎と渡辺は本研究会を基盤として、造血細胞移植後の血小板のキメリズムを測定する準備を、国立がんセンター中央病院で開始した。

A. 研究目的

国立がんセンターにおける造血幹細胞移植において、本キメリズム解析/HLA-Flow法により自己血小板産生能の検出を試みる。それにより、ドナー由来造血細胞の生着の程度や、血小板輸血の必要性の判断を迅速に行なえるようにすることが、本研究の目的である。

B. 研究方法

国立がんセンターで使用中のフローサイトメーターに対応した、蛍光標識抗体を準備し、その染色性を検討した。抗HLA抗体は、市販の抗体を一式購入した。

（倫理面への配慮）

臨床研究を開始する前に、研究計画書を国立がんセンターに設けられた倫理委員会に提出し、審査を受けて許可を得てから研究を開始する。実施に際しては、それぞれの機関において、ヘルシンキ宣言および厚生労働省が定めた『臨床研究に関する倫理指針』に従っ

て研究計画を被験者に説明し、研究への参加を文書で同意を得てから検体を採取する。個人情報保護に関しては、検体およびデータを匿名化して、個人と切り離して管理する。データの保存は、パスワードをかけたコンピュータと施錠した保管庫で行う。

C. 研究結果

国立がんセンターで使用中のフローサイトメーター（FACS Calibur、Beckton-Dickinson社）では、FITC/PE/PerCP-Cy5.5/APCを標識した抗体の使用が可能である。

田野崎と渡辺は、人工キメリズム検体を作製してキメリズムを解析し、その有効性を確認した。

D. 考察

造血細胞移植後のドナー由来血小板の増加は、その後の血小板輸血の必要量を推定するのに参考になるとと思われる。

E. 結論

国立がんセンターにおいて、血小板分画のキメリズム解析のプロトコールを作成し、測定のための準備を行なった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i. v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone Marrow Transplant. 44: 105-111, 2009.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

原著論文一覽

中内 啓光

- 1) Heterogeneity and hierarchy within the most primitive hematopoietic stem cell compartment. Morita Y, Ema H, Nakauchi H. *J Exp Med.* 2010 Apr 26. [Epub ahead of print]2.
- 2) Sugawara T, Oguro H, Negishi M, Morita Y, Ichikawa H, Iseki T, Yokosuka O, Nakauchi H, Iwama A. FET family proto-oncogene Fus contributes to self-renewal of hematopoietic stem cells. *Exp Hematol.* 2010 Apr 20. [Epub ahead of print]
- 3) Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle.* 2010 Mar 23;9(6). [Epub ahead of print]
- 4) Oguro H, Yuan J, Ichikawa H, Ikawa T, Yamazaki S, Kawamoto H, Nakauchi H, Iwama A. Poised lineage specification in multipotential hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. *Cell Stem Cell.* 2010 Mar 5;6(3):279-86.
- 5) Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, Heissig B, Hattori K. Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration. *Blood.* 2010 Jan 28. [Epub ahead of print]
- 6) Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi H, Takaki S, Eto K. Lnk regulates integrin alphaIIb beta3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development in vivo. *J Clin Invest.* 120:179-90, 2009.
- 7) Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.* 120:242-53, 2009
- 8) Hirabayashi M, Kato M, Kobayashi T, Sanbo M, Yagi T, Hochi S, Nakauchi H. Establishment of rat embryonic stem cell lines that can participate in germline chimerae at high efficiency. *Mol Reprod Dev.* 77(6):474, 2010.
- 9) Nishino T, Miyaji K, Ishiwata N, Arai K, Yui M, Asai Y, Nakauchi H, Iwama A. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by a small-molecule agonist of c-MPL. *Exp Hematol.* 37:1364-77, 2009.
- 10) Ishige I, Nagamura-Inoue T, Honda MJ, Harnprasopwat R, Kido M, Sugimoto M, Nakauchi H, Tojo A. Comparison of mesenchymal stem cells derived from arterial, venous, and Wharton's jelly explants of human umbilical cord. *Int J Hematol.* 90:261-69, 2009.

渡辺 信和

- 1) Mizuno D, Agata H, Furue H, Kimura A, Narita Y, Watanabe N, Ishii Y, Ueda M, Tojo A, Kagami H., Limited but heterogeneous osteogenic response of human bone marrow mesenchymal stem cells to bone morphogenetic protein-2 and serum. *Growth Factors*. 28(1): 34-43, 2010.
- 2) Agata H, Asahina I, Watanabe N, Ishii Y, Kubo N, Ohshima S, Yamazaki M, Tojo A, Kagami H., Characteristic change and loss of in vivo osteogenic abilities of human bone marrow stromal cells during passage. *Tissue Eng. Part A*. 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]
- 3) Hideki Agata, Nobukazu Watanabe, Yumiko Ishii, Noriyuki Kubo, Satoshi Ohshima, Mika Yamazaki, Arinobu Tojo, Hideaki Kagami, Feasibility and efficacy of bone tissue engineering using human bone marrow stromal cells cultivated in serum-free conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 382: 353-358, 2009.
- 4) Yamazaki S, Suzuki N, Saito T, Ishii Y, Takiguchi M, Nakauchi H, Watanabe N. A rapid and efficient strategy to generate allele-specific anti-HLA monoclonal antibodies. *J. Immunol. Method*, 343(1): 56-60, 2009.

高橋 聡

- 1) Takahashi S, M. Ishige, N. Watanabe, T. Yamaguchi, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, A. Sato, F. Monma, R. Yamazaki, A. Fujita, N. Toki, H. Tanaka, T. Uehara, K. Fujimaki, K. Oshima, Y. Aisa, K. Motohashi, R. Hyo, Y. Najima, H. Kanamori, Y. Nannya, R. Sakai, S. Takada, T. Kobayashi, T. Hoshino, K. Matsumoto, K. Hideyuki, J. Kato, A. Yokota, N. Nakamura, M. Tanaka, T. Mori, H. Sakamaki, S. Okamoto on behalf of Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Prospective analysis for antigen-specific cellular immune reconstitution after cord blood transplantation: immune response to CMV is not affected by HLA disparity. *Bone Marrow Transplant*. 43: S105, 2009. (Abstr.#959)
- 2) Konuma T, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Uchimaruk K, Iseki T, Tojo A, Asano S. Second myeloablative allogeneic stem cell transplantation (SCT) using cord blood for leukemia relapsed after initial allogeneic SCT. *Leuk Res*. 33: 840-842, 2009.
- 3) Konuma T, Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Nagamura-Inoue T, Uchimaruk K, Iseki T, Tojo A, Yamaguchi T, Asano S. Myeloablative unrelated cord blood transplantation for acute leukemia patients between 50 and 55 years of age: single institutional retrospective comparison with patients younger than 50 years of age. *Ann Hematol*. 88:581-8, 2009.

田野崎隆二

1) Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Koderu Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, Kawano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone Marrow Transplant. 44: 105-111, 2009.

IV. 研究成果の刊行物・別刷