

- 2) Torikai H, Yanagisawa M, Akatsuka Y, et al. Clinical significance of CD8+ CTL clone recognizing mismatched HLA class II. 日本癌学会総会、愛知 2009 年 10 月.
- 3) 鳥飼宏基、赤塚美樹ら. HLA 一座不一致同胞間骨髄移植患者より樹立した HLA-class II を直接認識する CD8+CTL クローンの意義. 第 13 回日本がん免疫学会総会、福岡 2009 年 6 月.
- 4) 赤塚美樹、藤井伸治、Warren EH ら. 移植後再発白血病に対するマイナー抗原特異的 CTL 養子免疫療法後に重症肺 GVHD の合併を来した標的抗原の同定. 第 13 回日本がん免疫学会総会、福岡 2009 年 6 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

骨髄移植後の生着不全に対する HLA 抗体・MICA 抗体の影響に関する研究

研究分担者 一戸辰夫 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

研究協力者 三浦康生 大阪赤十字病院 血液内科

研究要旨：灌流法によって採取された骨髄を用いた骨髄内骨髄移植法では、従来型の骨髄移植法と比較して移植片の生着効率が向上するとともに GVHD の発症リスクも低下することが期待されている。このような特徴から、現在骨髄内骨髄移植法の HLA 不一致血縁者間移植への応用が検討されているが、レシピエントが HLA 抗体を有する場合におけるその適用の可能性に関しては、現在その指標となる知見が得られていない。本研究では日本骨髄移植推進財団の検体保存事業に提供された試料を利用して、レシピエントが移植前に保有する HLA 抗体が従来型骨髄移植後の生着不全に及ぼす影響の検討を試み、host-versus-graft 方向の不一致抗原との反応性を有さない HLA 抗体の存在は、従来型骨髄移植における生着不全の発症への寄与危険度が高くないことを明らかにした。一方、ドナー側の不一致抗原への反応性を有する HLA 抗体の意義に関しては、今後新たな検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

灌流法によって採取された骨髄を用いた骨髄内骨髄移植法では、同所性に造血幹細胞と間葉系幹細胞が移植されること、T 細胞の移植片への混入比率が減少することなどにより、従来型の骨髄移植法と比較して移植片の生着効率が向上するとともに GVHD の発症リスクも低下することが期待されている。このような灌流法による骨髄採取と骨髄内骨髄移植を組み合わせた新しい造血幹細胞移植の臨床応用に向け、移植片の生着効率に影響を与え得る因子として、レシピエントが移植前に有する HLA 抗体の臨床的意義についての検討を行った。

B. 研究方法

1995 年 9 月から 2001 年 3 月まで日本骨髄移植推進財団の検体保存事業に提供された試料(血漿)を利用して、レシピエントが移植前に保有する HLA 抗体が非血縁者間骨髄移

植後の生着不全に及ぼす影響を後方視的コホート内症例対照研究によって検討した。

生着不全群としては、移植後 21 日以上生存が得られているにもかかわらず移植片の生着が一度も確認できなかった例、あるいは一時的に生着が確認されたにもかかわらず移植後 100 日以内に二次生着不全を来した例を選択した(79 例)。また、その対照群としては、移植後 21 日以上生存し、生着不全を来さなかった群の中から、年齢階級・原疾患・HLA 適合性・移植細胞数の 4 項目をマッチングさせた例を症例:対照比 1:3 となるように無作為に抽出した(229 例)。これらの移植例を対象として移植前のレシピエント血漿中に存在する HLA 抗体の有無およびその抗原特異性を蛍光ビーズ法で評価し、HLA 抗体保有者の非保有者に対する生着不全発症の相対危険度(オッズ比)をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」(平成 20 年 12 月 1 日改正版)に準拠し、京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

これらの症例の移植前血漿中に存在する HLA 抗体を蛍光ビーズ法で測定したところ、クラス I 抗体の保有者は生着不全群 14 例(18%)、対照群 41 例(18%)、クラス II 抗体の保有者は生着不全群 2 例(3%)、対照群 12 例(5%)と両群間で HLA 抗体保有者の頻度に有意な差は認められなかった。また、生着不全についての相対危険度はクラス I 抗体が 1.03 (95%CI 0.53-2.02; $p=0.93$)、クラス II 抗体が 0.46 (95% CI, 0.10-2.14; $p=0.32$)といずれも有意な影響を認めなかった。なお、ドナー反応性 HLA 抗体の保有者は生着不全群には見出されず、対照群の 1 例において見出されたのみであった。

D. 考察

近年、HLA 不一致血縁者間移植や非血縁者間臍帯血移植の実施機会の増加に伴い、造血幹細胞移植においてもレシピエントが保有する HLA 抗体が移植片の生着に負の影響を与える可能性を示唆する報告が徐々に蓄積されつつある。最近では、米国骨髓バンク (National Marrow Donor Program, NMDP) を介する非血縁者間移植における症例対照研究が行われ、生着不全群においては対照群と比較してドナー特異的な HLA クラス I あるいはクラス II に対する HLA 抗体が検出される頻度が高く、特にドナーHLA-DP に対するクラ

ス II 抗体の存在が生着不全のリスクの増加に強く関連していたことが報告されている。本研究の結果から、わが国における HLA-A, -B, -DR 適合非血縁者間骨髓移植においては、HLA 抗体が拒絶に関与している事例が希少であることが判明したが、今後 HLA 不適合ドナーからの骨髓内骨髓移植の臨床応用に際しては、ドナーの選択時にレシピエントの HLA 抗体のスクリーニングを抗原特異性まで含めて実施しておくことが必須と思われる。

E. 結論

本邦で実施されている非血縁者間骨髓移植を対象とする検討の結果、ドナー・レシピエント間で HLA-A, -B, -DR が適合している場合、移植前のレシピエントが保有する HLA 抗体の生着不全に対する寄与危険度は低いものと推測された。一方、今回のコホートにおいては、ドナー特異的な HLA 抗体が生着不全に与える影響を評価することは困難であったため、今後新たな検討を行う必要があると考えられた。

(本研究は、日本骨髓移植推進財団データ・試料管理委員会の承認を受け、東海大学・鬼塚真仁博士、NPO HLA 研究所・佐治博夫所長、岡山赤十字血液センター・石丸文彦博士の協力によって実施された。)

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

論文発表

諫田淳也、一戸辰夫: 造血幹細胞移植の方法論～HLA 不適合血縁者間移植. 内科 104(2): 227-232, 2009.

Kanda J, Ichinohe T, Shimazaki C, Hamaguchi M, Watanabe A, Ishida H, Yoshihara T, Morimoto A, Uoshima N, Adachi S, Takeshi Inukai T, Sawada A, Oka K, Itoh M, Masayuki Hino M, Etsuko Maruya E, Saji H, Uchiyama T, Kodera Y. Long-term survival after HLA-haploidentical SCT from noninherited maternal antigen-mismatched family donors: impact of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 44(5): 327-329, 2009.

Ueda Y, Marusawa H, Ichinohe T, Kadowaki N, Uchiyama T, Chiba T. Effective treatment for de novo hepatitis B with nucleotide analogue in patients with hematological malignancies. *Am J Hematol.* 84(5): 315-316, 2009.

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, Uchiyama T. Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning. *Int J Hematol.* 89(4): 538-545, 2009.

Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, Ichinohe T, Tsuchida H, Tomosugi N, Matsuo K, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T. Clinical significance of serum hepcidin levels on early infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 15(8):956-962, 2009.

Kanda J, Ichinohe T, Saito T, Kouhei Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Ichiyama S, Uchiyama T. Impact of discontinuing fluoroquinolone prophylaxis after allogeneic marrow or peripheral blood SCT with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* (in press)

Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, Kawabata H, Saito T, Yamashita K, Kondo T, Takakura S, Ichiyama S, Uchiyama T, Ishikawa T. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* (in press)

学会発表

一戸辰夫、諫田淳也、丸屋悦子、石丸文彦、平田康司、松尾恵太郎、佐治博夫: 骨髄移植における HLA 抗体の意義. 第 18 回日本組織適合性学会シンポジウム「移植医療における抗体検査の重要性」. 名古屋, 2009 年 9 月 27 日.

諫田淳也、一戸辰夫、斎藤 崇、山下浩平、近藤忠一、石川隆之、一山 智、内山 卓: 骨髄破壊的前処置を用いた同種骨髄・末梢血幹細胞移植における抗菌薬予防投薬の再評価. 第 71 回日本血液学会総会、京都、2009 年 10 月 25 日.

佐藤貴之、一戸辰夫、諫田淳也、小林正行、錦織桃子、菱澤方勝、川端 浩、門脇則光、高折晃史、山下浩平、近藤忠一、石川隆之、内山 卓: Incidence and outcome of chronic

GVHD graded by NIH consensus criteria: a single center experience. 第71回日本血液学会総会、京都、2009年10月25日。

Sato T, Ichinohe T, Kanda J, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T. Clinical significance of severity and subcategory of chronic GVHD evaluated by NIH consensus criteria. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, USA, December 5-8, 2009.

Ichinohe T, Kanda J, Maruya E, Ishimaru F, Hirata Y, Matsuo K, Kawase T, Morishima Y, Saji H. Clinical significance of preformed antibodies against HLA and MICA in recipients of unrelated bone marrow transplantation: a case-control study. 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Vienna, Austria, March 21-24, 2010.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

本分担研究課題の成果に基づいた特許取得や実用の申請実績並びに申請計画はない。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）事後評価資料

研究課題：骨髄内骨髄移植の安全性、有効性の確立に関する研究

課題番号：

研究代表者：所属機関 関西医科大学

氏名 池原 進

研究分担者：所属機関 兵庫医科大学

氏名 小川 啓恭

1. 研究目的

関西医科大学、池原らによって考案された「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」は、膨大な量の動物実験より、その安全性と有効性が示されている。この新規移植法を臨床に応用し、安全性と有効性を検討することを目的にしている。

2. 研究方法

灌流法による骨髄内骨髄移植の治療プロトコールが固定された。そのプロトコールを兵庫医科大学の倫理委員会へ提出し、許可が得られたので、まもなく臨床試験を開始する予定である。

骨髄内骨髄移植では、長管骨内または腸骨内へ直接、移植片を移植する。その際の危惧として、肺への脂肪塞栓などの合併症が考え得る。この問題を検証するため、臍帯血移植において、腸骨内への移植を試み、骨髄内へ造血細胞を投与することの安全性をみる「骨髄内臍帯血ミニ移植」の臨床試験を行った。一方、骨髄内骨髄移植では、灌流法で骨髄細胞を採取するため、末梢血 T 細胞の混入が少なく、また、骨髄内の T 細胞は、GVHD を起こしに

くいとされる。そのため、HLA 不適合ドナーからの移植も許容される可能性がある。骨髄内骨髄移植療法で GVHD の重症度が軽減されるかどうかを検討するためのコントロールとして、静脈内へ輸注する通常方法の「T 細胞非除去 HLA 半合致骨髄移植」を行った。そして、移植片の生着率と GVHD 発生率について、両者で比較検討する予定である。HLA 半合致移植は、造血器悪性腫瘍患者を対象に、fludarabin+cytarabine+cyclophosphamide+TBI 8Gy の前処置を行った後、FK506+MTX+mPSL+MMF で GVHD 予防を行った。

(倫理面への配慮)

コントロールに用いる 2 つの移植に関して、前者は、「骨髄内臍帯血ミニ移植」として、後者は、「HLA 半合致移植」として、当大学の倫理委員会で承認を得た後、現在、臨床試験を施行中である。双方のプロトコールには記載されているように、患者とドナーから、書面による informed consent を得た後、試験は実施される。移植の前処置が開始されるまでであれば、いつでも患者の自由意思で撤回することも可能である。また、試験結果が公表される

際は、患者個人が特定できないように、匿名化がなされるなど、ヘルシンキ宣言に基づいて、試験は実施されている。

3. 研究結果

「骨髄内臍帯血ミニ移植」は、第 I 相試験(10 例の予定)を行っている。現在、8 例施行したが、骨髄内への輸注に際して、脂肪塞栓などの重大な合併症は起こっていない。また、移植片の生着に関して、現在のところ、全例ドナータイプの生着を得ている。GVHD の発症率とその重症度に関して、やや高い可能性があるものの、この点に関しては、第 II 相試験において、明らかにする予定である。

「T 細胞非除去 HLA 半合致フル移植」を行った 30 例の retrospective な解析では、生着率 96.2%であり、生着した症例の顆粒球の回復 (>500)は day 13、血小板の回復 (>2 万)は day 30 であった。2 度以上の GVHD 発症率 36.7%であった。

4. 考察

「骨髄内臍帯血ミニ移植」を実施した 8 例の経験より、骨髄内への移植片の投与は、安全性の面では問題ないものと考えられる。生着に関しても、8 例全例で、移植片由来の生着を得ており、問題はないものと考えられる。しかし、この問題については、第 2 相試験として解析する予定である。引き続き、当初の計画通り、第 1 相試験 10 例を完遂する予定である。

「T 細胞非除去 HLA 半合致フル移

植」の成績は、満足のいくものであったが、個人差が大きく、順調に免疫抑制剤の減量が可能な患者と、それが困難な患者が存在した。この差異が何によるものか、移植後のリンパ球分画、FACS 解析、さらには cytokine の解析を進めるなどして、明らかにする必要がある。これらの data の集積は、灌流法による骨髄内骨髄移植の GVHD の重症度を検討する際の重要な data となる。

5. 評価

1) 達成度について

昨年度から、分担者として、「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」の研究に参加している。非常に困難であったが、本邦の主要移植施設のコンセンサスを得る形で、プロトコルを固めることができた。「骨髄内臍帯血ミニ移植」については、順調に症例数を重ねている。ほぼ当初の予定通りである。主要評価項目である骨髄内への移植に関しても、ほぼその安全性が確認された。「T 細胞非除去 HLA 半合致フル移植」については、安全性および GVL 効果を含めた有効性については、一定の結果を得ている。今後は、多施設共同研究の形で、臨床試験を進めたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」は、世界で唯一無二の

移植法である。この移植法が定着すれば、1) 少量の造血幹細胞で移植が可能、2) 幹細胞の採取に、ドナーに全身麻酔をかける必要がない、3) HLA ミスマッチ移植において、GVHD の克服が容易になるなどのメリットが予想される。「骨髄内臍帯血ミニ移植」により、臍帯血移植の生着率の向上が認められたなら、臍帯血移植の最大の問題点の克服となり、安全性、有効性が著しく改善することになる。「T 細胞非除去 HLA 半合致フル移植」の特徴は、その GVL 効果の高さにあり、難治性悪性血液腫瘍の治癒指向性治療に関して、大きな貢献をすることが期待できる。

3) 今後の展開について

それぞれの移植は、ドナーへの負担軽減、生着率の向上、GVL 効果の増強を目指したものである。今後の造血幹細胞移植の発展を考慮する上で、それぞれ、避けては通れない重要な課題である。これらの移植の多くが、HLA 不適合ドナーからの移植である。即ち、最近の GVHD の研究から、GVHD が予防可能、制御可能な病態であることが明らかになりつつあり、そのため、今後の同種造血幹細胞移植は、従来の HLA 適合ドナーからの移植から、HLA 不適合、さらには高度にミスマッチの HLA 半合致移植へと変化して行くと考えている。

4) 研究内容の効率性について

厚生労働科学研究費は、当初の研究計画を進めるに当たり、効率よく使われ、一定の結論を得ることができ

たと考えている。

6. 結論

「灌流法による骨髄細胞の採取とそれを骨髄内に移植するという新しい骨髄移植法」については、プロトコールの完成を見た。全国的 study として、開始することが可能になった。「骨髄内臍帯血ミニ移植」では、臍帯血を骨髄内へ輸注することに安全性が、ほぼ確認された。「T 細胞非除去 HLA 半合致フル移植」では、GVL 効果の高さを証明することができた。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表	9 件
原著論文による発表	3 件
それ以外(レビュー等)の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 森下慎一郎、島田真一、眞淵 敏、田中隆史、梶原和久、児玉典彦、海田勝仁、小川啓恭、道免和久：造血幹細胞移植患者の移植前後の身体機能に関する研究、理学療法学、36: 120-126, 2009.
2. 森下慎一郎、島田真一、眞淵 敏、田中隆史、梶原和久、若杉樹史、児玉典彦、海田勝仁、小川啓恭、道免和久、造血幹細胞移植患者に対する無菌室内での運動療法の安全性について、臨床理学療法研究、26: 35-38, 2009.
3. 松本友寛、笹子三津留、藤原由規、小石健二、日笠 聡、澤田暁宏、

徳川多津子、海辺展明、岩井孝史、小川啓恭、富田尚裕、胃全摘出術を行った先天性第 XI 因子欠乏症の 1 例、癌の臨床、55: 211-214, 2009.

学会発表

1. 池亀和博、吉原 哲、海田勝仁、加藤るり、井上貴之、中田 潤、藤岡龍哉、谷口裕紀、沖川佳子、中島利幸、高塚広行、川上 学、佐竹敦志、藤盛好啓、岡田昌也、玉置広哉、小川啓恭：当科における HLA 半合致移植の治療成績 (update)、第 31 回日本造血細胞移植学会総会、札幌、2009 年 2 月 5 日
2. 岡田昌也、中田 潤、加藤るり、海田勝仁、井上貴之、佐竹敦志、吉原 哲、谷口裕紀、藤岡龍哉、玉置広哉、池亀和博、藤盛好啓、甲斐俊朗、小川啓恭：成人骨髄内臍帯血ミニ移植を施行した 3 例の検討、第 31 回日本造血細胞移植学会総会、札幌、2009 年 2 月 5 日
3. 池亀和博、海田勝仁、吉原 哲、加藤るり、中田 潤、谷口享子、井上貴之、佐竹敦志、藤岡龍哉、谷口裕紀、岡田昌也、玉置広哉、高塚広行、沖川佳子、中島利幸、小川啓恭、Our experience of multiple (three times and more) allogeneic stem cell transplantation、第 71 回日本血液学会学術集会、京都、2009 年 10 月 25 日
4. 玉置広哉、中田 潤、吉原 哲、

海田勝仁、加藤るり、谷口裕紀、藤岡龍哉、井上貴之、佐竹敦志、藤盛好啓、甲斐俊朗、岡田昌也、池亀和博、小川啓恭、HLA 不適合血縁移植、臍帯血移植 54 例における HHV-6 血症の解析、第 71 回日本血液学会学術集会、京都、2009 年 10 月 23 日

2) 海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 7 件
それ以外(レビュー等)の発表 0 件
論文発表

1. Tamaki H, Yoshihara S, Fujioka T, Kawakami M, Oka Y, Ogawa H. Molecular detection of AML1-MTG8-positive cells in peripheral blood from a patient with isolated extramedullary relapse of t(8;21) acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 23; 424-426, 2009.
2. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda, K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes, *Blood*, 113; 2096-2103, 2009.
3. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T,

Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H. Incidence and Risk factor of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 15; 439-446, 2009.

学会発表

1. Satake A, Imado T, Taniguchi Y, Ogawa H. Allogeneic MHC-haplomismatched hematopoietic stem cell transplantation may be able to separate graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host reaction. The 50th annual meeting of the American Society of Hematology, 2008, San Francisco.
2. Ikegame K, Yoshihara T, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Nakata J, Okada M, Tamaki H, Taniguchi Y, Fujioka T, Satake A, Inoue T, Ogawa H. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using myeloablative or reduced-intensity preconditioning regimen The 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2010. 3.21-24, Vienna.

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究

ウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞による造血幹細胞移植後の難治性感染症の治療
研究分担者 小島 勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授）

研究要旨： ウイルス抗原特異的細胞傷害性 T 細胞による臨床第 1, 2 相試験を行った。造血細胞移植の HLA-A2 または A24 陽性ドナー末梢血よりサイトメガロウイルス（CMV）、EB ウイルス（EBV）に対する CTL を誘導した。培養は CMV が 6 名、EBV が 10 名で行い、うち CMV-CTL の投与を 2 名で行った。投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、他に重篤な合併症も認めなかった。1 名の患者で投与後 CMV-DNA の低下、消失を認めた。

A. 研究目的

造血幹細胞移植後の患者における難治性ウイルス感染症に対し、臨床応用可能なウイルス特異的 CTL の体外増幅法を開発し、移植後の難治性ウイルス感染症に対して臨床第 1, 2 相試験を行う。

B. 研究方法

造血細胞移植 HLA-A2 または A24 陽性ドナーの末梢血 30ml から単核球を分離し、ウイルス特異的ペプチドで刺激後、IL-2 添加培地で 1 週間培養し、その後我々の開発した方法に基づき CD3 で刺激した T 細胞に抗原ペプチドをパルスしたものを抗原提示細胞とし T 細胞に加え閉鎖的培養無菌バッグにより培養した。初回投与細胞数、 1×10^5 /kg より漸増し、計 3 回の投与を行い、投与前後の末梢血ウイルス DNA の評価を行う。

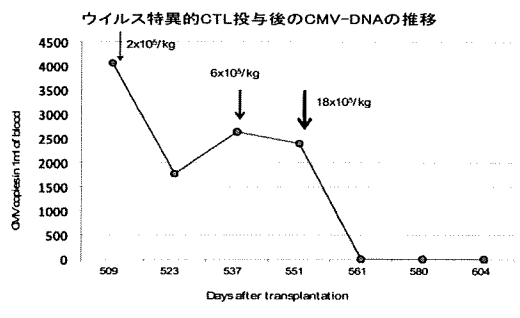
（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部バイオ先端臨床研究審査委員会の承認後、ドナーから文書に

よる同意を得ておこなう。

C. 研究結果

造血細胞移植の HLA-A2 または A24 陽性ドナー末梢血よりサイトメガロウイルス（CMV）、EB ウイルス（EBV）に対する CTL を誘導した。培養は CMV が 6 名、EBV が 10 名で行い、それぞれ 4 名、4 名で初回投与基準を満たす細胞数の増殖が得られた。うち培養上清中に含まれるウイルス検査の基準も満たしたのは、3 名、2 名であった。GCV 耐性 CMV 感染を起こした患者 2 名に対し CMV-CTL の投与を行った。いずれも投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、他に重篤な合併症も認めなかった。1 名の患者で投与後 CMV-DNA の低下、消失を認めた。



別の1名は2回のCTL投与後にウイルスDNAの減少が見られなかったため、ホスカビルの投与を行いCMV-DNAは消失した。

D. 考察

骨髄移植ドナーから3-4週間の培養期間でCMVまたはEBV特異的CTLを臨床応用可能なレベルまで培養増幅することができた。

当院倫理委員会での承認後、臨床第1,2相試験が開始された。2名の投与はいずれも安全に投与でき、うち1名で効果が見られた。培養に3-4週間かかること、投与基準をみたらCTLが得られるのは約30%であることから、リスクの高い移植患者ではあらかじめドナーより培養し凍結しておくことが望ましいと考えられた。

E. 結論

臨床第1,2相試験が開始された。まだ投与例が少なく、今後さらにCTL培養条件を改善し、症例数を増やす必要があるものの、いずれも安全に投与可能であり、明らかな効果の見られた症例も認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y, Inoue M, Koike K, Kawase T, Ito M, Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Hotta

N, Watanabe A, Morishima Y, Kawa K, Shimada H. Outcome of 125 children with CML who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program (JMDP). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Feb;16(2):231-8.

- 2) Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA due to uniparental disomy following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010 Feb 1. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 村松秀城、小島勢二、他：非血縁者間同種骨髄移植後にリツキシマブ不応性のCD20陰性EB-LPDを発症した再生不良性貧血の一例。第51回日本小児血液学会総会、千葉、2009.11.14

G. 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

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に関する研究

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。Intra-BMT 群では GVHD の重症度が低く、生存率が優れていた。また移植 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。さらに IVIS imaging system による解析では、intra-BMT では iv-BMT に比し移植後早期の肺への移植細胞の集積が少なかった。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) 下気道感染症の否定、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設を立てた。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 を使い、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、肺組織の病理所見を検討した。

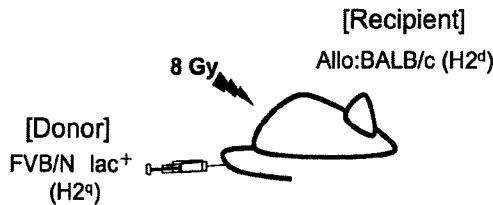
(図 1) また donor マウスには FVB/N lac+, レシピエントには BALB/c を用いた系で、IVIS imaging system により移植後輸注細胞の体内分布の時間的、場所的推移に関して iv-BMT と intra-BMT で比較検討した。

(図 1,2)

(図 1)



(図 2)

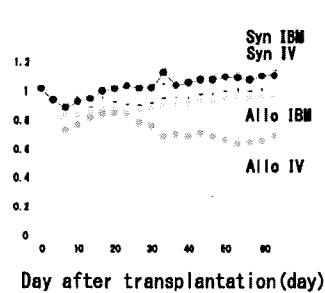


C. 研究結果

このモデルでは、intra-BMT で GVHD スコアが低く生存率が高かった。(図 3,4)

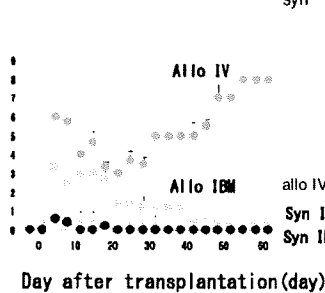
(図 3)

% body weight change

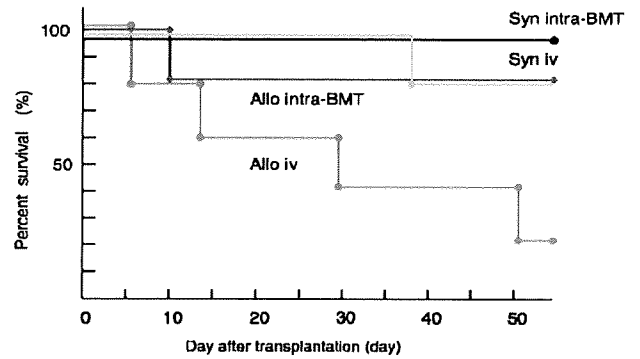


(図 4)

Acute GVHD score



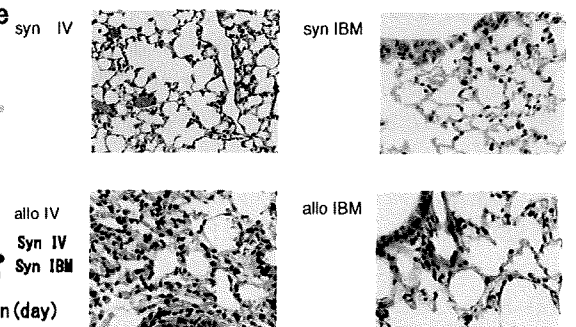
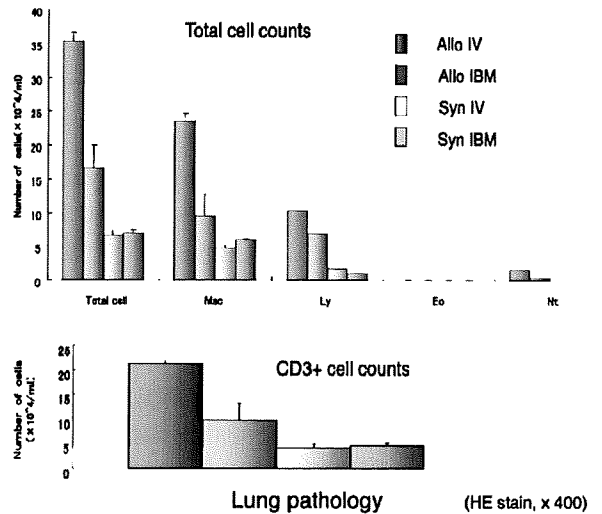
Survival



また移植 6 週後の気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage; BAL の解析では、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。(図 5,6)

(図 5)

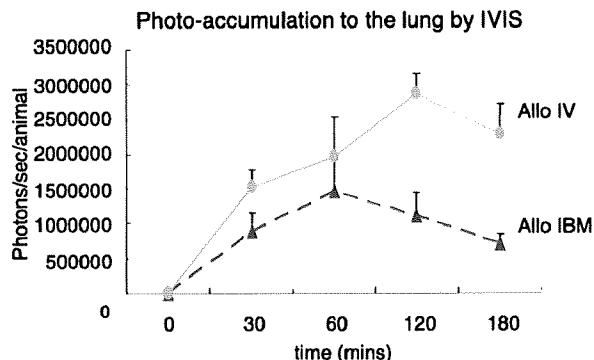
Analysis of BALF cells; 6 weeks after BMT



さらに IVIS imaging system による解析では、intra-BMT では iv-BMT に比し移植後早期の

肺へのトラップが軽減されていた。

(図6)



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。

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。IPS 発症に関与する T 細胞でのサイトカインや細胞表面マーカーの発現変化、また移植造血幹細胞が肺組織にトラップされる時間的経過を明らかにする事が課題である。

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 を用いてさらに詳細に 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

1.論文発表

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. 学会発表

1) H Sugiyama, Y Maeda, H Nishimori, K Kobayashi, M Nishie-Kataoka, T Teshima, and M Tanimoto. Cyclosporine, but Not mTOR Inhibitors, Hampers the Reconstitution of Bone Marrow-Derived Tregs in Long-Term Complete

Donor chimeras. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)112:2331. 2008

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。

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

「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)

「骨髓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

骨髓内造血細胞移植後の諸問題に対応するための、移植後細胞治療法の開発に向けて基礎的検討を行った。臍帯血移植後患者においては 10 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 細胞あるいは CD8T 細胞を増殖した。また基礎的な検討として、CD4/CD8T 細胞 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

骨髓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。また骨髓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。

本研究では、骨髓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) 輸注後臍帯血洗浄液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、培養に当たっては標準作業手順書に従い、細胞培養施設にて行われる。

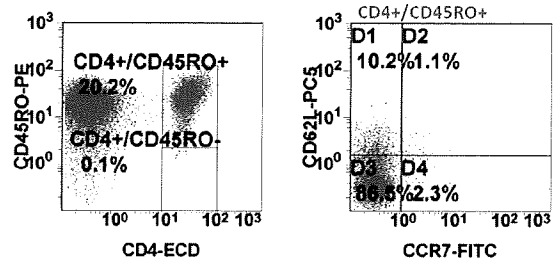
C. 研究結果

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

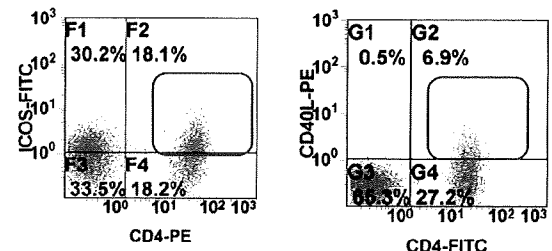


図2: CD40L, ICOS などの共刺激分子の発現

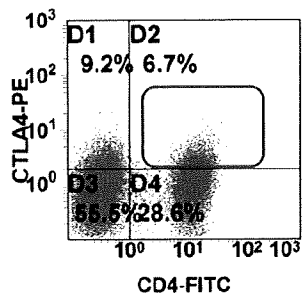


図 3:CTLA-4 の誘導

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-beta 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(図

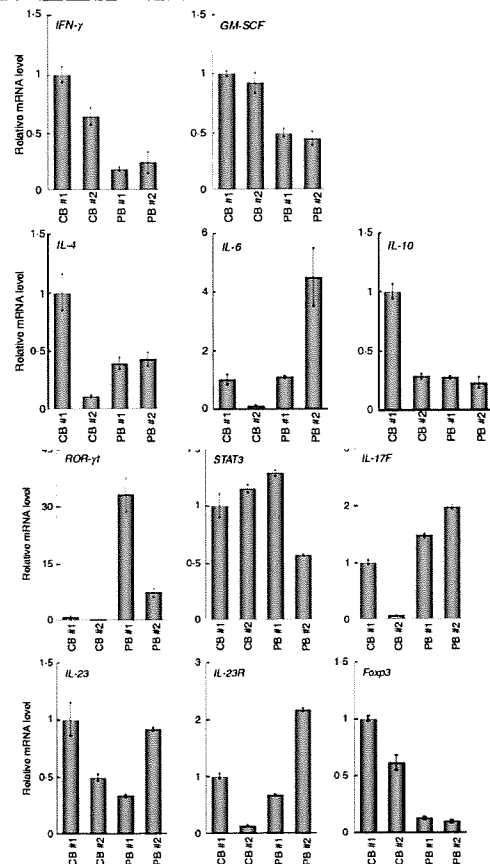


図 4:臍帯血から培養した CD4 陽性細胞の性状

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ころ、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。

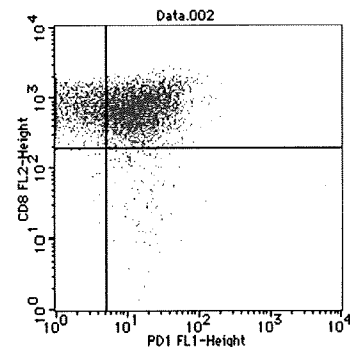


図 5:CD8+CXCR3+PD-1+サブセットの増幅

D. 考察

今回の解析から培養した T 細胞の性状が明らかになり、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。

CD4+CD25+FoxP3+で IL-10 を産生する細胞群も、臍帯血からは比較的効率よく培養できること、ただし day7 以降は増殖効率が低下することなどが明らかになった。

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。

実際に臨床研究案が策定され、まもなく骨髄内造血細胞移植の臨床研究が開始されようとしているが、その際の補充的療法として本研究が役に立つことが期待される。

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

1. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, **Morio T**, Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]
2. Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, hisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, **Morio T**, Mizutani S. Autopsic study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD). *Acta Neuroathologica*. 2010. (in press).
3. Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, **Morio T**, Kosaki K, Hara T. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr*. 2010 Jan 6. [Epub ahead of print]
4. Nanki T, Takada K, Komano Y, **Morio T**, Kanegane H, Nakajima A, Lipsky PE, Miyasaka N. Chemokine receptor expression and functional effects of chemokines on B cells: implication in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009 Oct 5;11(5):R149. [Epub ahead of print]
5. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, **Morio T**, Miyata K, Mochizuki M. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
6. Hasegawa D, Kaji M, Takeda H, Kawasaki K, Takahashi H, Ochiai H, **Morio T**, Omori Y, Yokozaki H, Kosaka Y. Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int*. 51:846-8, 2009.
7. Miyagawa Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K-I, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri YU, Okita H, **Morio T**, Shimizu N, Fujimoto J, Fujiwara S. *Ex vivo* expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit a distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin. *Immunology* 128:405-419, 2009.

8. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, Kaneda Y, Taga T, Hisakawa H, Miyaji R, Endo M, Oh-Ishi T, Kamachi Y, Akahane K, Kobayashi C, Tsuchida M, **Morio T**, Sasahara Y, Kumaki S, Ishigaki K, Yoshida M, Urabe T, Kobayashi N, Okimoto Y, Reichenbach J, Hashii Y, Tsuji Y, Kogawa K, Yamaguchi S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamada M, Ariga T, Nonoyama S. . *J. Pediatr*. 155: 829-833, 2009.

9. **Morio T**, Takahashi N, Watanabe F, Honda F, Sato M, Takagi M, Imadome KI, Miyawaki T, Delia D, Nakamura K, Gatti RA, Mizutani S. Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan. *Int. J. Hematol*. 90:455-462, 2009.

10. Isoda T, Ford A, Tomizawa D, van Delft F, De Castro DG, Mitsui N, Score J, Taki T, Takagi M, **Morio T**, Saji H, Greaves M, Mizutani S. Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 106: 17882-5. 2009.

11. Uchisaka N. Takahashi N. Sato M. Kikuchi A. Mochizuki S. Imai K. Nonoyama S. Ohara O. Watanabe F. Mizutani S. Hanada R. **Morio T**.: Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. *J. Pediatr*. 155:435-438, 2009.

12. Futagami Y, Sugita S, Fujimaki T, Yokoyama T, **Morio T**, Mochizuki M. Bilateral anterior granulomatous keratouveitis with sunset glow fundus in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 17:88-90, 2009.

13. Takahashi N. Matsukoto K. Saito H. Nanki T. Miyasaka N. Kobata T. Azuma M. Lee S-K. Mizutani S. **Morio T**.: Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T-cell populations in ICOS deficient patients. *Immunol*. 182:5515-5527, 2009.

14. Yoshida H. Kusuki S. Hashii Y. Ohta H. **Morio T**. Ozono K.: *Ex vivo*-expanded donor CD4 T lymphocyte infusion against relapsing neuroblastoma: A transient Graft-versus-Tumor effect. *Pediatr Blood Cancer* 52:895-897, 2009

2. 学会発表

1. Tomohiro
Morio : Infusion of Ex-vivo Expanded Donor T-Lymphocytes for Intractable Infections and Leukemia. 第 32 回日本造血細胞移植学会シンポジウム「Cell Therapy for Intractable

Infections and Malignant Diseases」2010年2月
19日～20日、浜松

2. Tomohiro Morio: Common variable immunodeficiency (CVID): Molecular basis of immune dysfunction The 2nd Symposium for PID in Asia February 4 - 5, 2010 Kazusa Academia Hall
3. 森尾友宏: 分類不能型免疫不全症の全国調査と亜群同定。第3回日本免疫不全症研究会 2010年1月31日、東京
4. 森尾友宏、渡辺信和、高橋聡、中内啓光: HLA-Flow法による SCID-臍帯血ミニ移植後のキメリズム解析 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班 平成21年度班会議2010年1月29日 東京
5. 梶原道子、森尾友宏: *ex vivo* 増殖臍帯血 T 細胞 輸注療法臨床試験プロトコール 厚生労働科学研究免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班平成21年度第二回班会議、2010年1月30日、東京
6. 清水則夫、森尾友宏: 平成21年度厚生労働科学研究(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究」研究代表者 谷口修一、2010年1月31日 東京
7. 清河信敬、恩田恵子、今留謙一、矢島美佐子、中村宏紀、片桐洋子、森尾友宏、藤本純一郎、藤原成悦: ドナーリンパ球輸注を目的とした臍帯血由来活性化 CD4 細胞の性状解析、第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月2日～4日、大阪
8. 森尾友宏、水谷修紀: Basic to Clinical: Artemis/Cernunos/Lig4 deficiency、第51回日本小児血液学会、2009年11月27日～29日、東京
9. 満生紀子、遠藤明史、小野敏明、高木正稔、長澤正之、森尾友宏、水谷修紀: 当科における原発性免疫不全症に対する骨髄非破壊的前処置による移植の検討、第51回日本小児血液学会 2009年11月27日～29日、東京

10. 清水則夫、**森尾友宏**: 移植後微生物モニタリング 平成21年度厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「同種造血幹細胞移植成績の一元化登録と国際間の共有およびドナーとレシピエントの QOL を視野に入れた成績の向上に関する研究」班 班会議(谷口班)、東京、2009年8月29日
11. 森尾友宏: *ex vivo* 増殖臍帯血 T 細胞輸注療法の臨床研究、政策創薬総合研究事業平成21年度「臍帯血 DL1 の実用化と細胞治療製剤の医薬品化へ向けてのトランスレーショナルリサーチ」(研究代表者 藤原成悦)、2009年10月20日、東京
12. 満生紀子、大川哲平、高橋考治、遠藤明史、青木由貴、小野敏明、落合央、峯岸志津子、高木正稔、梶原道子、長澤正之、森尾友宏、水谷修紀: RISTによる非血縁臍帯血移植を施行した SCID3 例小児 H-SCT 研究会、2009年10月9日、東京
13. **森尾友宏**、松本耕一郎、落合央、峯岸志津子、清水則夫: 891 検体の T 細胞調製におけるウイルス解析 平成21年度厚生労働科学研究 再生医療実用化研究推進事業「再生医療・細胞医療製剤に汎用可能な新規微量高感度品質管理・安全性検証システムの開発と製剤の企画化に関する研究」班第1回班会議(森尾班)、東京、2009年9月5日
14. **森尾友宏**、大山敦、峯岸志津子: 培養細胞における DNA 損傷修復反応の検出 平成21年度厚生労働科学研究 再生医療実用化研究推進事業「再生医療・細胞医療製剤に汎用可能な新規微量高感度品質管理・安全性検証システムの開発と製剤の企画化に関する研究」班 第1回班会議(森尾班)、東京、2009年9月5日
15. **森尾友宏**、大山敦、落合央、峯岸志津子、梶原道子、清水則夫: 免疫学的再構築と抗原特異的 T 細胞増殖を目的とした移植後養子免疫療法 平成21年度厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究」班 班会議(池原班)、東京、2009年8月29日

16. 長澤正之、
小野敏明、遠藤明史、青木由貴、磯田健志、
富澤大輔、高木正稔、梶原道子、森尾友宏、
水谷修紀：当科における同種造血幹細胞移植
(1995-2007年)の検討、第112回日本小児科学
会学術総会、2009年4月17日～19日、奈良

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