

201229009B

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))

総合研究報告書

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた
骨髄内骨髄移植療法:基礎から臨床へ

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 池原 進

平成25(2013)年 3月

序

われわれがマウスを用いて開発した骨髄内骨髄移植法（IBM-BMT）は、造血幹細胞（HSC）の増殖・分化を促進するために必要なドナーの間葉系幹細胞（MSC）を効率よく補充する方法である。この方法をヒトへ応用するために、従来の吸引法（AM）に代わって灌流法（PM）をサルを用いて開発した。

この両者（IBM-BMT+灌流法（PM））の組合せによる新しい移植方法は、移植片対宿主病（GvHD）を発症しないだけでなく、ドナーに対してもレシピエントに対しても負担を軽減する優れたもので、難治性の自己免疫疾患や加齢に伴って発症する種々の難病（Alzheimer 病や肺気腫など）にも強力な武器となりうるものと確信する。

今後の展望としては、ヒトへの臨床応用として、現在、灌流法+IBM-BMT の両技術のコンビネーションにおける安全性を最重点課題として、Phase I Study を開始した。安全性が確認されれば Phase II Study が実施できるように、臨床プロトコールを準備中である。新しい BMT の方法がヒトへ応用されるようになれば、骨髄ドナーの負担が軽減される。すなわち、骨髄穿刺針の穿刺部位が 8 ヲ所（従来の方法では 100 ヲ所以上）ですみ、麻酔から覚醒後には痛みも少なく、歩行可能である。それゆえ、骨髄バンクへの登録者が増加するし、たとえ、HLA が不一致でも新しい移植方法では GvHD も起こらず、生着が促進されるため、前処置も軽減され、患者の負担も少なくなる、新しい技術により、これまで不治の病であった種々の難病が根治されれば、患者にとってこれ以上の福音はない。

現在、ヒトへの応用を目指して本院の救命医学科と共同研究中で、脳死患者を用いて PM と AM との間の細胞採取量等を検討中である。

また、国内では、症例が少ないため、国外とも共同研究を検討中である。

3年間の結果をまとめたので報告する。

平成 25 年 3 月

研究代表者 池 原 進

目 次

I.	研究班構成	-----	7
II.	総合研究報告		
	灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ	(池原 進)	---- 11
III.	分担研究年度終了報告書		
	1. 同種移植後の再発白血病の治療法開発	(赤塚 美樹)	---- 31
	2. 間葉系幹細胞を介する免疫再構築と造血制御についての研究	(一戸 辰夫)	---- 39
	3. 灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法の安全性、有用性を目指した研究	(小川 啓恭)	---- 45
	4. 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	(小島 勢二)	---- 50
	5. 灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討	(品川 克至)	---- 53
	6. 灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討	(野村 昌作)	---- 57
	7. 臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発	(村田 誠)	---- 59
	8. 新規造血幹細胞移植技術評価のための新規移植後モニタリングシステムの開発に関する研究	(森尾 友宏)	---- 63
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	69
V.	学会発表に関する一覧	-----	89
VI.	研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況	-----	105
VII.	研究成果の刊行物・印刷	-----	109

I. 研 究 班 構 成

「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：
基礎から臨床へ」研究班

<区 分>	<氏 名>	<所 属>	<職 名>
研究代表者	池原 進	関西医科大学共同研究講座 (大塚製薬株式会社) 幹細胞異常症学	教 授
分担研究者	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科	准教授
	一戸 辰夫	広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野	教 授
	小川 啓恭	兵庫医科大学内科学 血液内科	教 授
	小島 勢二	名古屋大学大学院医学系 研究科・小児科学	教 授
	品川 克至	岡山大学医学部 血液・腫瘍内科	講 師
	野村 昌作	関西医科大学第一内科・ 同附属枚方病院血液腫瘍内科	教 授
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 血液内科	講 師
事務局	森 眞一郎	関西医科大学附属枚方病院・ 血液腫瘍内科	講 師
	森尾 友宏	東京医科歯科大学・大学院・ 発生発達病態学分野	准教授
事務局	李 銘	関西医科大学共同研究講座 (大塚製薬株式会社) 幹細胞異常症学	講 師

〒573-1010 大阪府枚方市新町二丁目5番1号
Tel: 072-804-2450
Fax: 072-804-2454
E-mail: liming@hirakata.kmu.ac.jp

II. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業））

総合研究報告書

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ

研究代表者 池原 進 関西医科大学共同研究講座（大塚製薬株式会社）

幹細胞異常症学 教授

研究要旨

同種骨髄移植(BMT)では①GvHD②生着不全③T細胞の機能の回復が不完全などの重要な問題が山積している。新しい BMT の技術（灌流法[PM]+骨髄内骨髄移植法[IBM-BMT]）では、これらの問題が解決されるだけでなく、ドナーや患者さんの負担が軽減される。さらに、BMT の適用疾患が拡大されるため、多くの難病で苦しんでおられる患者さんにとって大きな福音となる。PM+IBM-BMT の新しい骨髄移植の技術は、申請者らが、世界で初めて開発したもので、他の追随を許さない。

本研究では、いかなる難病がこの新技術によって治療可能かをモデル動物で解析し、ヒトへ応用する（流れ図・添付[I]参照）。

臨床応用に関しては、倫理委員会の承認と患者さんの同意を得て、平成 18 年 2 月、PM に関する、Phase I Study を開始した。さらに、PM と IBM-BMT を組み合わせた Phase I Study を実施するための臨床プロトコールも、平成 22 年 3 月 9 日に承認された（承認番号：関医倫第 0745 号）。

動物を用いた基礎実験は臨床応用に関する研究と同時進行で実施している。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済であるので、この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行う。

骨髄内へ細胞を直接注入する方法(IBM)に関しては、臍帯血を腸骨内へ注入することが、世界中で広く実施されるようになってきているので、本班では、骨髄細胞の採取方法である PM の安全性のみならず、PM の利点を、従来の吸引法(AM)と比較検討する。特に、採取骨髄液中の赤血球と T細胞の混入度を、donor の同意を得て、同一人の左右の腸骨を用いて比較する。臨床プロトコールを作成し、倫理委員会へ承認を得るべく、資料を提出中である。

本年度からは臨床応用に重点を置き、国内の骨髄移植実施施設とも共同して Phase I から Phase II Study へと展開させる。

研究分担者	
赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科 准教授
一戸 辰夫	京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 (H22 年度) 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授 (H23-24 年度) 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 教授 (現在)
小川 啓恭	兵庫医科大学内科学 血液内科 主任教授
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
品川 克至	岡山大学病院血液・ 腫瘍内科 講師
野村 昌作	関西医科大学附属枚方病院 血液腫瘍内科 教授 (H24 年度)
村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師
森 眞一郎	関西医科大学附属枚方病院 血液腫瘍内科 講師 (H22-23 年度)
森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院院 発生発達病態学分野 准教授

これらの問題が解決されるだけでなく、ドナーや患者さんの負担が軽減される。さらに、BMT の適用疾患が拡大されるため、多くの難病で苦しんでおられる患者さんにとって大きな福音となる。PM+IBM-BMT の新しい骨髄移植の技術は、申請者らが、世界で初めて開発したもので、他の追従を許さない (詳細は 8. を参照)。本研究では、いかなる難病がこの新技術によって治療可能かをモデル動物で解析し、ヒトへ応用する (流れ図・添付参照)。

臨床応用に関しては、倫理委員会の承認と患者さんの同意を得て、平成 18 年 2 月、PM に関する、Phase I Study を開始した。さらに、PM と IBM-BMT を組み合わせた Phase I Study を実施するための臨床プロトコールも、平成 22 年 3 月 9 日に承認された (承認番号：関医倫第 0745 号)。

動物を用いた基礎実験と臨床応用に関する研究は同時進行で実施する。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済であるので、この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行う。

骨髄内へ細胞を直接注入する方法に関しては、臍帯血を腸骨内へ注入することが、世界中で広く実施されるようになってきているが、本班では、先ず、Phase I Study を灌流法で実施し、灌流法の安全性のみならず、灌流法の利点を、従来の吸引法と比較検討している。特に、採取骨髄液中の赤血球と T 細胞の混入度を、ドナーの同意を得て、同一人の左右の腸骨を用いて比較している。既に臨床プロトコールを作成し、倫理委員会の承認も得られている (平成 23 年 7 月 19 日に承認された。承認番号：関医倫第 1106 号)。問題点としては、灌流法のドナーが肥満体の場合に、骨髄針が腸骨のような扁平骨の骨髄腔内に上手に刺入できていない可能性をこれまでの症例で経験している。現在、このようなことが起こらないための対策として、整形外科医の指導の下で CT の造影や、将来は“ナビゲーション・システム”を開発し、誰に

A. 研究目的

本研究の目的は、HLA の barrier を越えた移植の際にも、拒絶反応や移植片対宿主反応 (GvHR) が起こらない、革新的な移植方法 (骨髄移植と臓器移植を含む) を開発することにある。

同種骨髄移植 (BMT) では①GvHD②生着不全③ T 細胞の機能の回復が不完全などの重要な問題が山積している。新しい BMT の技術 (灌流法 [PM]+骨髄内骨髄移植法 [IBM-BMT]) では、こ

でも容易に灌流法が実施できるように改善する予定である。

難病のモデル動物（主として、マウス、ラット等の小動物）の実験結果に基づいて、いかなる難病が新技術により治療可能かを明らかにし、ヒトへ応用する（流れ図・添付参照）。新技術によって、造血幹細胞（HSC）のみならず、間葉系幹細胞（MSC）も正常ドナーの細胞に置換可能なため、かなりの難病が治療可能と考えられる。また、神経難病（アルツハイマー病等）の治療に重点を置いて、骨髄や胎児肝に存在する ES-like cell を移植に利用する。さらに、胸腺移植を併用することによって治療可能な難病範囲の拡大を、はかる。

B. 研究方法

[1] 造血幹細胞異常症の病因解析と治療法の確立（池原，品川，一戸，小川，野村，小島，村田）

RA のモデルマウス，自己免疫性膵炎のモデルラット，Crohn 病のモデルマウス，ALS のモデルマウス，心筋症のモデルマウス等を用いて、これらの病因が造血幹細胞の異常によるかを明らかにする。さらに、その治療法を確立する。

[2] 間葉系幹細胞異常症の病因の解析と治療法の確立（池原，一戸，品川，森尾，赤塚，森，野村，小島，村田）

研究代表者らは、骨粗鬆症や、肺気腫は、骨髄内骨髄移植により、治療だけでなく病気の transfer もできることを証明した(Stem Cells 24:2071,2006; Stem Cells 5:1356,2007)。従って、これらの疾患は間葉系幹細胞異常症であると考えられる(J. Hematother. Stem Res. 12: 643, 2003; J. Autoimmunity 30: 108, 2008)。さらに、加齢に伴って発症してくる疾患（II 型の糖尿病，アルツハイマー病，metabolic syndrome，動脈硬化症等）も間葉系幹細胞の

異常症ではないかという仮説に基づいて現在解析中である。

骨髄内骨髄移植によって、正常の MSC に置換し、難病が治療できるかを明らかにする。

[3] 難治性肺疾患の病因解析（品川，池原）

モデル動物を用いて、肺線維症，肺気腫，移植後肺障害（IPS）等の病因を明らかにし、根治療法を開発する。

[4] 新しい骨髄移植方法を用いた悪性腫瘍の治療。

①DLI の併用（森尾，赤塚，品川，野村，村田，小島，池原）

研究代表者らは、マウスの系で、骨髄内骨髄移植に DLI を併用することによって、抗腫瘍効果と延命効果が得られることを見出した(Int.J.Oncol. 30:1309,2007)。さらに、Treg の除去、活性化した細胞傷害性 T 細胞の誘導、ペプチドワクチン等を併用することによって、癌の根治療法を開発する。

②胸腺移植の併用（池原，赤塚，森尾，小島，品川）

マウスで、骨髄内骨髄移植に胸腺移植を併用することにより、著明な抗腫瘍効果が発揮できることを見出した(Immunology 126:552, 2008; Cancer Immunol. Immunother. 559: 1121, 2010)。この際、移植する胸腺は、third party の胸腺でも有効であることが判明しており(Tansplantation 85: 1151, 2008)、ヒトへの応用も期待できる。

[5] 臓器移植への応用（全員）

研究代表者らは、骨髄内骨髄移植を臓器移植（心，膵島，肝等）と併用すると、拒絶が起らないことを小動物の系で証明している。サルを用いてこれを証明し、ヒトへ応用する。

[6] Haploidentical BMT の系への応用 (池原, 小川, 一戸, 野村)

ウサギにおいて、MHC の不一致の系よりも haploidentical の系の方が、骨髄移植の成功率が高いことが判明した (Transplant. Immunology 24: 33, 2010) ので、ヒトへの応用の前段階としてカニクイザルの系で確認する。

[7] 本年度は、加齢に伴って発症する

難病の治療法の開発に重点を置く (池原)。IBM-BMT に胸腺移植を併用すると、2 型の糖尿病のような疾患も治療できることが判明した (J. Autoimmun. 35: 414-423, 2010)。それ故、胸腺移植の併用により、他の難病、例えば、アルツハイマー病のような難病が治療可能かを検討する。研究代表者らは、aging を規定しているのは、胸腺と骨髄中の MSC であることを見出しており、加齢に伴って MSC がどのような変化を受けるかを明らかにする。

[8] ヒトへの応用 (全員)

上記、動物実験の系で、安全性と有用性が確立されれば、ヒトへの応用を開始する。

①臨床プロトコール、ドナー説明書、同意書の作成および UMIN のデータベースにその計画を登録している。

研究代表者の池原が開発した灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討 (臨床第 I 相試験: 関西医大医学倫理委員会承認済) を研究分担者の野村らによって、関西医科大学附属枚方病院 血液腫瘍内科にて実施する。

②「灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討」 (臨床第 I 相試験)

目的: 本臨床研究では、灌流法による骨髄採取の安全性と有効性を検討する (臨床第 I 相試験)。「灌流法による骨髄採取」については、これまでに 4 例、臨床研究が施行されているが安全性に問題はない。本研究では、健常人ドナーを対象とし再度評価を行います。

対象疾患: HLA 適合または GVH 方向血清 3 抗原以内不適合血縁者 (初回移植と同一ドナーでもよい)。

適格条件、除外条件については、非血縁バンクドナーの基準に準ずる。

適格条件: ドナーの適格基準

以下の全ての項目を満たす場合を適格とする。

- ・登録時年齢が 18 歳以上 54 歳以下。ただし 10 歳以上 18 歳未満、55 歳以上 65 歳未満のドナー候補者については、各施設の責任でより慎重に適格性を判定した上でドナーとすることを可能とする

- ・ドナーはレシピエントの血縁であることが望まし。

- ・本臨床研究にドナーとして参加することに関して、文書による本人 (本人が未成年者の場合には、本人および代諾者) の同意が得られていること。

- ・登録前検査の結果、研究責任医師又は研究分担医師が「ドナー適格性判定基準」(第 5 版、平成 19 年 4 月 1 日改訂) に準じ適切と判断する。

- ・除外条件: ドナーの除外基準

以下のいずれかの項目に該当する場合は、本

臨床研究におけるドナーとしては不適格として除外する。

血栓症（深部静脈血栓・肺梗塞）の既往歴を有する者。

先天性および後天性凝固異常症を有する者。
肺塞栓チェック用紙で高リスク（15点以上）の者。

その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適当と判断した者。

- ・年齢、性別：年齢は、18歳以上54歳以下
- ・性別は、男女いずれも可
- ・症例数：5例

（倫理面への配慮）

灌流法に関する Phase I Study に関しては、倫理委員会の承認（関医倫第 613 号、平成 18 年 9 月 21 日承認）を得ている。

1 例目の症例に関しては、悪性リンパ腫の患者さんで、poor mobilizer を選択し、informed consent が得られたので、平成 18 年 12 月 25 日に実施した。患者さんは麻酔から覚醒後、腰痛もなく、歩行が可能であった（Int. J. Hematol. 93: 822-824, 2011）。

さらに、灌流法＋骨髄内骨髄移植法に関する Phase I Study に関しても、臨床プロトコールが完成し、倫理委員会の承認（関医倫第 0745 号、平成 22 年 3 月 9 日）を得ている。

動物実験に関しても当大学の動物実験委員会の承認を得て実施している。

骨髄内へ細胞を直接注入する方法に関しては、臍帯血を腸骨内へ注入することが、世界中で広く実施されるようになってきているが、本班では、先ず、Phase I Study を灌流法で実施し、灌流法の安全性のみならず、灌流法の利点を、従来の吸引法と比較検討している。特に、採取骨髄液中の赤血球と T 細胞の混入度を、ドナーの同意を得て、同一人の左右の腸骨を用いて比較している。既に臨床プロトコールを作成し、倫理

委員会の承認も得られている（平成 23 年 7 月 19 日に承認された。承認番号：関医倫第 1106 号）。

問題点としては、灌流法のドナーが肥満体の場合に、骨髄針が腸骨のような扁平骨の骨髄腔内に上手に刺入できていない可能性をこれまでの症例で経験している。現在、このようなことが起こらないための対策として、整形外科医の指導の下で CT の造影や、将来は“ナビゲーション・システム”を開発し、誰にでも容易に灌流法が実施できるように改善する予定である。

C. 研究結果

同種骨髄移植（BMT）では①GvHD②生着不全③T細胞の機能の回復が不完全などの重要な問題が山積している。新しい BMT の技術（灌流法 [PM]+骨髄内骨髄移植法 [IBM-BMT]）では、これらの問題が解決されるだけでなく、ドナーや患者さんの負担が軽減される。さらに、BMT の適用疾患が拡大されるため、多くの難病で苦しんでおられる患者さんにとって大きな福音となる。PM+IBM-BMT の新しい骨髄移植の技術は、申請者らが、世界で初めて開発したもので、他の追従を許さない。

本研究では、いかなる難病がこの新技術によって治療可能かをモデル動物で解析し、ヒトへ応用する（流れ図・添付 [I] 参照）。

臨床応用に関しては、倫理委員会の承認と患者さんの同意を得て、平成 18 年 2 月、PM に関する、Phase I Study を開始した。

さらに、PM と IBM-BMT を組み合わせた Phase I Study を実施するための臨床プロトコールも、平成 22 年 3 月 9 日に承認された（承認番号：関医倫第 0745 号）。

動物を用いた基礎実験と臨床応用に関する研究は同時進行で実施した。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済であるので、この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行った。

骨髓内へ細胞を直接注入する方法に関しては、臍帯血を腸骨内へ注入することが、世界中で広く実施されるようになってきているが、本班では、先ず、Phase I Study を灌流法で実施し、灌流法の安全性のみならず、灌流法の利点を、従来の吸引法と比較検討してした。特に、採取骨髓液中の赤血球とT細胞の混入度を、ドナーの同意を得て、同一人の左右の腸骨を用いて比較した。既に臨床プロトコールを作成し、倫理委員会の承認も得られた（平成23年7月19日に承認された。承認番号：関医倫第1106号）。問題点としては、灌流法のドナーが肥満体の場合に、骨髓針が腸骨のような扁平骨の骨髓腔内に上手に刺入できていない可能性をこれまでの症例で経験した。現在、このようなことが起こらないための対策として、整形外科医の指導の下でCTの造影や、将来は“ナビゲーション・システム”を開発し、誰にでも容易に灌流法が実施できるように改善する予定である。

難病のモデル動物（主として、マウス、ラット等の小動物）の実験結果に基づいて、いかなる難病が新技術により治療可能かを明らかにし、ヒトへ応用する（添付[II]参照）。新技術によって、造血幹細胞(HSC)のみならず、間葉系幹細胞(MSC)も正常ドナーの細胞に置換可能なため、かなりの難病が治療可能と考えられる。

また、神経難病(アルツハイマー病等)の治療に重点を置いて、骨髓や胎児肝に存在する ES-like cell を移植に利用した。さらに、胸腺移植を併用することによって治療可能な難病範囲の拡大をはかり、解析中である。

D. 考察・

新しい骨髓移植の方法(PM+IBM-BMT)が、ヒトへ応用されるようになれば、骨髓ドナーと患者さんの負担が軽減される。すなわち、従来のAMでは100か所以上から1ℓ近くの液量を採取するため、自己血による輸血必要であるが、灌流法では、骨髓穿刺部位が10か所以内で済むため、輸血の必要もなく、麻酔から覚醒後には痛みも少なく、歩行可能である。それ故、麻酔時間も短縮されるため、導尿の必要もなくなる。骨髓バンクへの登録者が増加するし、たとえ、HLAが不一致でも、新しい移植方法では、GvHDも起りにくく、また、移植細胞の数が少なくても拒絶されにくく、前処置も軽減できるため、患者さんへの負担も少なくなる。移植後、造血機能やT細胞の回復が速やかであるため、感染症に対する危険も少なくなる。この方法が定着すれば、骨髓移植だけでなく、臓器移植にも利用できるため、これまでの移植医療を改革する画期的な発見と考える。

この新技術を用いることにより、これまで不治の病であった、種々の難病（厚労省指定以外の疾患をも含む）が根治できれば、患者さんにとって、これ以上の福音はない。厚労省の労働行政の種々の課題を解決する上にも多大な貢献をするものと考えられる。

E. 結論

我々が開発した新しいBMTの技術は、ヒト同種BMTの主要な問題点を解決する革新的技術であり、HSCの異常に基づく白血病や自己免疫疾患のみならず、MSCの異常に伴って発症する疾患（アルツハイマー病、骨粗鬆症等）の根治療法の開発に直結する。ヒトへの応用を目指して、精力的にサルの実験を実施してきたが、新しい移植方法の安全性と有効性が確認できたので、倫理委員会の承認と患者さんの同意を得て、ヒトへの応用を開始した。

PMに関しては、既に Phase I Study を開始しており、PM+IBM-BMT についても、臨床応用を開始している。基礎的な研究としては、IBM-BMT の際、注入骨髄細胞の漏出を防ぐため、コラーゲン・ゲルで suspend する方法を申請者らは開発した (Stem Cells 26:2211, 2008)。この方法を用いることによって、ドナーの骨髄細胞 (HSC+MSC の両者) がレシピエントの骨髄腔内に効率良く注入され、骨髄内にどどまることが重要であることが明らかになった。さらにマグネットとマグネットビーズを用いて、注入局所に骨髄細胞が長くどどまる方法を開発した (Bone Marrow Transplantation 45: 993-999, 2010)。

IBM-BMT と胸腺移植の併用療法は加齢に伴って発症する疾患 (アルツハイマー病, 2 型の糖尿病等) にも有効であることが判明した (Neurosci. Lett. 465:36, 2009, J. Autoimmun.35:414-423, 2010)。

加齢に伴って発症する難病には、免疫の異常が関与しており、骨髄内骨髄移植だけでなく胸腺の移植の併用が重要であることを明らかにした。GvHD や HvGR に関与しているのは、CD8 T 細胞ではなくて、CD4 T 細胞の方がむしろ重要な役割を演じていることを発見した (J. Immunology 190: 2976-2983, 2013)。

加齢に伴って発症する疾患は、骨髄の造血幹細胞よりも、むしろ、間葉系の幹細胞の異常に起因することを見出した (Cell Transplantation 2013 Feb 26. [Epub ahead of print])。

新しい骨髄移植の方法は国際的にもヒトへ応用しようという動きがあるが、現在まで、臍帯血を用いて、腸骨内へ注入しようとするものである。臍帯血中には、MSC が少量しか含まれないこと、また、血管の豊富な腸骨内への注入 (申請者らは脛骨内へ注入) は、注入した細胞が循環系へ移行し易いため、静脈内注入とそれ程変わらず、現在までは、顕著な効果は得られていない。新しい骨髄移植の方法 (PM+IBM-BMT) が、ヒトへ応用されるようになれば、骨髄ドナーと患者さんの

負担が軽減される。すなわち、従来の AM では 100 か所以上から 1ℓ 近くの液量を採取するため、自己血による輸血の準備が必要であるが、灌流法では、骨髄穿刺部位が 10 か所以内で済むため、輸血の必要もなく、麻酔から覚醒後には痛みも少なく、歩行可能である。それ故、骨髄バンクへの登録者が増加するし、たとえ、HLA が不一致でも、新しい移植方法では、GvHD も起りにくく、また、移植細胞の数が少なくても拒絶されにくく、前処置も軽減できるため、患者さんへの負担も少なくなる。造血機能や T 細胞の回復が速やかであるため、感染症に対する危険も少なくなる。この新技術を用いることにより、これまで不治の病であった、種々の難病 (厚労省指定以外の疾患をも含む) が根治できれば、患者さんにとって、これ以上の福音はない。また、骨髄内骨髄移植療法を施行するにあたって、申請者が開発した、「骨髄細胞の採取装置および骨髄針」、「骨髄ドリル」の特許も国内、国外において取得しており、国際的、社会的にも貢献出来るものと考えられる。さらに、国内において、「骨髄針」に関しては、指定管理医療機器製造販売認証書も取っている。

新しい骨髄移植のヒトへの応用を目指して、研究分担者の野村教授、研究協力者の石井講師並びに研究協力者の整形外科の飯田教授、串田講師と共同研究を開始している。臨床応用に関しては、臨床プロトコールを変更し、倫理委員会の承認も得られている (平成 24 年 7 月 25 日に承認。承認番号: 関医倫第 1106 号)。現在、整形外科医の指導の下で CT や、「ナビゲーション・システム」の開発を目指しており、安全で容易に灌流法が実施できるように改善する予定である。

灌流法 (PM) を骨髄内骨髄移植法 (IBM-BMT)) と併用することによって、ドナーの正常の造血幹細胞 (HSC) のみならず、間葉系幹細胞 (MSC) も正常ドナーの細胞に置換可能なため、かなりの難病が治療可能と考えられる。特に、神経難病 (アルツハイマー病等) の治療に重点を置

いて、骨髄や胎児肝に存在する ES-like cell を移植に利用する。さらに、胸腺移植を併用することによって治療可能な難病範囲の拡大を目指す。

動物を用いた基礎実験と臨床応用に関する研究は同時進行で実施している。新移植方法の安全性と有効性はすでにサルで実証済であるので、この新手法を用いた移植方法の適用疾患の拡大に向けて動物実験を行っている。

灌流法を用いた骨髄内骨髄移植法 (PM+IBM-BMT) は、これまでの 3 年間、厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金からサポートを受けており、ヒトへの応用に全力を挙げており、今までに兵庫医科大学と関西医科大学との間で、倫理委員会の承認の上、2 例実施したが、その後、適応症例が中々見つからないので、今後は、関西医科大学の救命との共同研究で、脳死患者において灌流法と吸引法の比較を予定している。

臨床応用に関しては、症例数も少ないため十分な効果は上がっていない。

しかし、この新技術を用いることにより、これまで不治の病であった、種々の難病 (厚労省指定以外の疾患をも含む) が根治できれば、患者さんにとって、これ以上の福音はない。

厚労省の労働行政の種々の課題を解決する上にも多大な貢献をするものとする。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池原 進. 新しい造血幹細胞採取方法&移植法 (骨髄内直接注入). 日本移植学会雑誌「移植」 45: 560-566, 2010.
- 2) Ikehara S. The future of stem cell transplantation in autoimmune disease. 38: 292-297, 2010. Review.
- 3) Imai Y, Adachi Y, Shi M, Shima C, Yanai S, Okigaki M, Yamashita T, Kaneko K, Ikehara S. Caspase inhibitor ZVAD-fmk facilitates engraftment of donor hematopoietic stem cells in intra-bone marrow-bone marrow transplantation. Stem Cells Dev. 19: 461-468, 2010.
- 4) Shima C, Adachi Y, Shi M, Imai Y, Okigaki M, Yanai S, Minamino K, Takahashi K, Ikehara S. The combination method using magnetic beads and a magnet helps sustain the number of donor BM cells after intra-BM injection, resulting in rapid hematopoietic recovery. Bone Marrow Transplant. 45: 993-999, 2010.
- 5) Vanella L, Kim DH, Asprinio D, Peterson SJ, Barbagallo I, Vanella A, Adipocyte lineage. Vanella L, kim DH, Asprinio D, Peterson SJ, Barbagallo I, Vanella A, Goldstein D, Ikehara S, Kappas A, Abraham NG. HO-1 expression increases mesenchymal stem cell-derived osteoblasts but decreases adipocyte lineage. Bone 46: 236-243, 2010.
- 6) Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Gershwin ME, Okazaki K, Ikehara S. The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis. J. Autoimmun. 34: 380-399, 2010.
- 7) Li Q, Hisha H, Takaki T, Adachi Y, Li M, Song C, Feng W, Okazaki S, Mizokami T, Kato J, Inaba M, Hosaka N, Maki M, Ikehara S. Transplantation potential of bone marrow stromal cells into

- undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136: 829-838, 2010.
- 8) Wang X, Hisha H, Mizokami T, Cui W, Cui Y, Shi A, Song C, Okazaki S, Li Q, Feng W, Kato J, Ikehara S. Mouse mesenchymal stem cell can support human hematopoiesis both invitro and invivo: the crucial role of neural cell adhesion molecule. *Haematologica.* 95: 884-891, 2010.
 - 9) Yanai S, Adachi Y, Shi M, Shigematsu A, Shima C, Imai Y, Kwon AH, Ikehara S. Adult bone marrow cells can differentiate into hemopoietic cells and endothelial cells but not other lineage cells in normal growth and normal life. *Int. J. hematol.* 91: 213-218, 2010.
 - 10) Feng W, Cui Y, Zhan H, Shi M, Cui W, Guo K, Li Q, Song C, Zhang Y, Mori T, Gershwin ME, Abraham NG, Ikehara S. Prevention of premature ovarian failure and osteoporosis induced by irradiation using allogeneic ovarian/bone marrow transplantation. *Transplantation.* 89: 395-401, 2010.
 - 11) Hosaka N, Cui W, Zhang Y, takaki T, Inaba M, Ikehara S. Prolonged survival in mice with advanced tumors treated with syngeneic or allogeneic intra-bone marrow-bone marrow transplantation plus fetal thymus transplantation. *Cancer Immunol. Immunother.* 59: 1121-1130, 2010.
 - 12) Shigematsu A, Shi M, Okigaki M, Adachi Y, Koike N, Che J, Iwasaki M, Matsubara H, Imamura M, Ikehara S. Signaling from fibroblast growth factor receptor 2 in immature hematopoietic cells facilitates donor hematopoiesis after intra-bone marrow-bone marrow transplantation. *Stem cell Dev.* 19: 1679-1686, 2010.
 - 13) Okamoto N, Kushida T, Oe K, Umeda M, Ikehara S, Iida H. Treating Achilles tendon rupture in rats with bone-marrow-cell transplantation therapy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 92: 2776-2784, 2010.
 - 14) Burt RK, Abinnun M, Farge-Bancel D, Fassas A, Hiepe F, Havrdova E, Ikehara S, Loh Y, Marmont du Haut Champ A, Voltarelli JC, Snowden J, Slavin S. *Science.* 328: 825-826, 2010.
 - 15) Kaplamadzhiev DB, Hisha H, Adachi Y, Ikehara S, Tonche AB, Boneva NB, Pyko IV, Kikuchi M, Nakaya M, Wakayama T, Iseki S, Yamashima T. Bone marrow-derived stromal cells can express neuronal markers by DHA/GPR40 signaling. *Biosci. Trends.* 4: 119-129, 2010.
 - 16) Cui Y, Nakamura S, Shi M, Feng W, Cui Y, nakamura S, Shi M, Feng W, CuiW, Guo K, Zhang Y, Ikehara S. A successful haploidentical bone marrow transplantation method in rabbits: perfusion method plus intra-bone marrow-bone marrow transplantation. *Transpl. Immunol.* 24: 33-39, 2010.
 - 17) Mito K, Sugiura K, Ueda K, Hori T, Akazawa T, Yamate J, nakagawa H, Hatoya S, Inama M, Inoue N, Ikehara S, Inaba T. IFN γ markedly cooperates with intratumoral dendritic cell vaccine in dog tumor models. *Cancer Res.* 70: 7093-7101, 2010.
 - 18) Li M, Abraham NG, Vanella L, Zhang Y, Inaba M, Hosaka N, Hoshino S, Shi M, Ambrosini YM, Gershwin ME, Ikehara S. Successful modulation of type 2 diabetes in db/db mice with intra-bone marrow-bone marrow transplantation plus concurrent thymic transplantation. *J. Autoimmun.* 35: 414-423, 2010.
 - 19) Lee WS, Suzuki Y, Graves SS, Iwata M, Venkataraman GM, Mielcarek M, Peterson LJ, Ikehara S, Torok-Storb B, and Storb R. Canine bone marrow-derived mesenchymal stromal cells suppress alloreactive lymphocyte proliferation in vitro but fail to enhance engraftment in canine

- bone marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 17: 465-475, 2011.
- 20) Oe K, Kushida T, Okamoto N, Umeda M, Nakamura T, Ikehara S, and Iida H. New strategies for anterior cruciate ligament partial rupture using bone marrow transplantation in rats. *Stem Cells Dev.* 20: 671-679, 2011.
- 21) Zhang Y, Hosaka N, Cui Y, Shi M, and Ikehara S. Effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation plus thymus transplantation on malignant tumors: Comparison between fetal, newborn, and adult mice. *Stem Cells Dev.* 20: 599-607, 2011.
- 22) Katagiri K, Ueda Y, Tomiyama T, Yasuda K, Toda Y, Ikehara S, Nakayama KI, and Kinashi T. Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27kip1. *Immunity* 34: 24-38, 2011.
- 23) Shi M, Lian Z, Zhang Y, Yanai S, Shima C, Imai Y, and Ikehara S. Combination of intra-bone marrow-bone marrow transplantation and subcutaneous donor splenocyte injection diminishes risk of GVHD and enhances survival rate. *Stem Cells Dev.* 20: 759-768, 2011.
- 24) Ikehara S. Thymus transplantation for treatment of cancer: lessons from murine models. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 7: 205-211, 2011.
- 25) Mori S, Fujita S, Yamamoto Y, Li M, Fukuhara S, Nomura S, and Ikehara S. Perfusion method for bone marrow cell collection in poor mobilizer lymphoma patient. *Int. J. Hematol.* 93: 822-824, 2011.
- 26) Ikehara S. A novel BMT technique for treatment of various currently intractable diseases. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 24: 477-483, 2011. Review.
- 27) Hosaka N, Uesaka K, Takaki T, Zhang Y, Takasu K, and Ikehara S. Poorly differentiated squamous cell carcinoma of the nipple: a unique case for marked exophytic growth, but little invasion with neuroendocrine differentiation. *Med. Mol. Morphol.* 44: 174-178, 2011.
- 28) Shimo T, Adachi Y, Umezawa K, Okigaki M, Takeya J, Taniuchi S, Ikehara S, and Kaneko K. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) can suppress tumour necrosis factor- α production in lipopolysaccharide-injected mice, resulting in rescuing mice from death in vivo. *Clin. Exp. Immunol.* 166: 299-306, 2011.
- 29) Hoshino S, Kurishima A, Inaba M, Ando Y, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Iwai H, Yokoi T, Ito T, Ishii S, Shimada A, Li M, Okazaki K, and Ikehara S. Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice by immunoregulatory dendritic cells. *J. Gastroenterol.* 46: 1368-1381, 2011.
- 30) 池原 進. 革新的移植方法 — 灌流法 + 骨髓内骨髓移植法. 医学のあゆみ「造血幹細胞移植の最新動向：造血幹細胞移植のトピックス」 240 (5): 465-469, 2012.
- 31) Zhang Y, Hosaka N, Cui Y, Shi M, Li M, Li Q, and Ikehara S. Effects of intrabone marrow-bone marrow transplantation plus adult thymus transplantation on survival of mice bearing leukemia. *Stem Cells Dev.* 21: 1441-1448, 2012.
- 32) Shima C, Adachi Y, Minamino K, Okigaki M, Shi M, Imai Y, Yanai S, Takahashi K, Ikehara S. Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor on ischemia-reperfusion injury of the retina. *Ophthalmic Res.* 48: 199-207, 2012.
- 33) Ueda Y, Katagiri K, Tomiyama T, Yasuda K, Habiro K, Katakai T, Ikehara S, Matsumoto M, Kinashi T. Mst1 regulates integrin-dependent

- thymocyte trafficking and antigen recognition in the thymus. *Nat. Commun.* 3: 1098, 2012.
- 34) Li M, Vanella L, Zhang Y, Shi M, Takaki T, Shapiro JI, Ikehara S. Stem cell transplantation increases antioxidant effects in diabetic mice. *Int. J. Biol. Sci.* 8: 1335-1344, 2012.
- 35) Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Inaba M, Li M, Shi M, Kawamura N, Takei S, Chiba Y, Hosokawa M, Ikehara S. Selective localization of bone marrow-derived ramified cells in the brain adjacent to the attachments of choroid plexus. *Brain Behav. Immun.* 29: 82-97, 2013.
- 36) Shi M, Li M, Cui Y, Liu L, Adachi Y, Ikehara S. CD4⁺ T cell-depleted lymphocyte infusion impairs neither the recovery of recipient thymus nor the development of transplanted thymus. *J. Immunol.* 190: 2976-2983, 2013.
- 37) Li M, Shi M, Abraham NG, Ikehara S. Improved expression of Sirt1 on thymic epithelial cells of SAMP1 after intra bone marrow-bone marrow transplantation. *Cell Transplant.* 2013 Feb 26 [Epub ahead of print]
- 38) Shimo T, Adachi Y, Yamanouchi S, Tsuji S, Kimata T, Umezawa K, Okigaki M, Takaya J, Ikehara S, Kaneko K. A novel nuclear factor kB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, Ameliorates puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in mice. *Am. J. Nephrol.* 37: 302-309, 2013.
- 39) Li M, Ikehara S. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for organ repair. *Stem Cells Int.* 2013: 132642, 2013.

(書籍)

- 1) Ikehara S. A revolutionary BMT method. In: *Bone Marrow Transplantation Across Major Genetic Barriers* (Yair Reisner and Massimo F martelli, eds.) World Scientific. New Jersey · London · Singapore · Beijing · Shanghai · Hong Kong · Taipei · Chennai 441-455, 2010.
- 2) Susumu Ikehara. A new concept of stem cell disorders, and the rationale for transplantation of normal stem cells. *STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS*. Chapter (ed. Dr. M.A. Hayat) Springer In press.
- 3) Ming Li and Susumu Ikehara: Bone marrow stem cell therapies for diabetes mellitus and its complications: *STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS*. Chapter (ed. Dr. M.A. Hayat) Springer In press.

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 石 明, 足立 靖, 池原 進. 「骨髄内骨髄移植と皮下 donor lymphocyte infusion の組み合わせによる効果」 第 99 回日本病理学会総会 平成 22 年 4 月 27 日～4 月 29 日 (東京)
- 2) 中村修二、森 眞一郎、池原 進 「ヒト灌流法のマニュアル」 平成 22 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 平成 22 年度第 1 回合同班会議 7 月 3 日～7 月 4 日
- 3) 研究代表者 池原 進 「新しい骨髄移植方法の最新の知見と今後の見通し」 厚生労働科学研究 7 研究班合同公開シンポジウム 平成 22 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 平成 22 年度第 2 回合同班会議
- 4) 研究代表者 池原 進 「灌流法により採取された骨髄細胞を用いた

- 骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ」
厚生労働科学研究 7 研究班合同公開シンポジウム。
1 月 30 日
- 5) 足立 靖、今井雄一郎、石 明、池原 進.
アポトーシス阻害薬 Z-VAD-fmk を用いた効率の良い骨髄内骨髄移植法。
第 100 回日本病理学会総会。
平成 23 年 4 月 28 日～平成 23 年 4 月 30 日
(横浜)
- 6) 李 銘、張玉明、石 明、池原 進.
骨髄と胸腺の同時移植によるインスリン感受性の増加機序の解析—2 型糖尿病モデルマウスを用いて。
第 11 回日本抗加齢医学会総会。
平成 23 年 5 月 27 日～平成 23 年 5 月 29 日
(京都)
- 7) 森 眞一郎、野村昌作、池原 進.
新しい骨髄採取方法（灌流法）のメリットと問題点。
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
平成 23 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議。
平成 23 年 7 月 2 日～7 月 3 日（名古屋）
- 8) LI Ming, SHI Ming, IKEHARA Susumu.
骨髄と胸腺の同時移植による 2 型糖尿病の治療／Treatment of type 2 diabetes mellitus in db/db mice by intra-bone marrow-bone marrow transplantation plus thymus transplantation.
第 40 回日本免疫学会学術集会。
平成 23 年 11 月 27 日～平成 23 年 11 月 29 日
(千葉)
- 9) 保坂直樹、崔 雲澤、石 明、李 銘、李清、高橋伯夫、池原 進.
白血病担癌マウスにおける成体胸腺移植を併
- 用した IBM-BMT の効果／Effects of IBM-BMT plus adult thymus transplantation on mice bearing leukemia.
第 40 回日本免疫学会学術集会。
平成 23 年 11 月 27 日～平成 23 年 11 月 29 日
(千葉)
- 10) 植田祥啓、片桐晃子、富山 尚、安田鐘樹、羽廣克嘉、片貝智哉、池原 進、木梨達雄。
Mst1 キナーゼによる胸腺細胞動態と抗原認識の制御／Mst1 regulates thymocyte trafficking and antigen recognition within thymic tissues.
第 40 回日本免疫学会学術集会。
平成 23 年 11 月 27 日～平成 23 年 11 月 29 日
(千葉)
- 11) 串田剛俊、飯田寛和、森 眞一郎、野村昌作、池原 進.
整形外科医からみた“灌流法の実際”。
平成 23 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
平成 23 年度第 2 回造血細胞移植合同班会議。
平成 24 年 1 月 8 日～1 月 9 日（東京）
- 12) 研究代表者 池原 進.
新しい移植法とはどんな法法？
平成 23 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
平成 23 年度厚生労働科学研究免疫アレルギー等予防・治療研究事業/がん臨床研究事業
造血細胞移植研究 7 班合同公開シンポジウム。
平成 24 年 1 月 9 日（東京）
- 13) 研究代表者 池原 進.
灌流法により骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ。
平成 23 年度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(移植

- 医療分野)研究報告会
平成 24 年 1 月 17 日 (東京)
- 14) 池原 進、李 銘、石 明. 移植技術を用いた難病の根治療法の開発.
平成 23 年度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(移植医療分野)研究報告会
平成 24 年 1 月 17 日 (東京)
- 15) 保坂直樹、高橋伯夫、池原 進.
胸腺移植を併用した新しい骨髄移植法の悪性腫瘍への効果 II : 胎生、新生、成体期の造血幹細胞と胸腺の比較.
第 101 回日本病理学会総会
平成 24 年 4 月 26 日～平成 24 年 4 月 28 日 (東京)
- 16) 石井さなえ、島田厚良、稲葉宗夫、河村則子、武井史郎、千葉陽一、榎戸 靖、河内 全、細川昌則、池原 進.
骨髄由来免疫系細胞が健常脳に進入する新たな経路の骨髄内骨髄移植による組織学的同定.
第 101 回日本病理学会総会
平成 24 年 4 月 26 日～平成 24 年 4 月 28 日 (東京)
- 17) 足立 靖、下 智比古、梅澤一夫、金子一成、池原 進.
LPS 投与マウスにおける DHMEQ (NF- κ B inhibitor) の効果.
第 101 回日本病理学会総会
平成 24 年 4 月 26 日～平成 24 年 4 月 28 日 (東京)
- 18) 石 明、嶋千絵子、足立 靖、南野桂三、高橋寛二、池原 進.
マグネット・ビーズを用いた骨髄内骨髄移植法.
第 101 回日本病理学会総会
- 平成 24 年 4 月 26 日～平成 24 年 4 月 28 日 (東京)
- 19) 足立 靖、松添弘樹、川田交俊、高津宏樹、生田寿彦、石田明彦、中野麗香、山内荘作、下 智比古、池原 進.
巨大右心房内血栓症から両肺の肺動脈血栓症をきたした 1 例
第 58 回日本病理学会秋期特別総会
平成 24 年 11 月 22 日～平成 24 年 11 月 23 日 (名古屋)
- 20) LI Ming, LI Ming, SHI Ming, Ikehara Susumu.
Bone marrow transplantation improved SMP30 expression in the liver of type II diabetes mice.
第 41 回日本免疫学会学術集会
平成 24 年 12 月 5 日～平成 24 年 12 月 7 日 (神戸)
- 21) 石井さなえ、島田厚良、稲葉宗夫、李銘、石明、河村則子、武井史郎、千葉陽一、榎戸靖、河内全、細川昌則、池原進
骨髄由来免疫系細胞が健常脳に進入する新たな経路：骨髄内骨髄移植による組織学的同定。
第 53 回日本神経病理学会
2012.6.30. (新潟)
- 22) 島田厚良、石井さなえ、稲葉宗夫、李銘、石明、河村則子、武井史郎、千葉陽一、榎戸靖、河内全、細川昌則、池原進
老化促進モデルマウスにみられる骨髄由来細胞の脳実質へのリクルートの亢進。
第 53 回日本神経病理学会
2012.6.30. (新潟)
- 23) 石井一慶、野村昌作、串田剛俊、飯田寛和、池原 進.
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ“過去・現在・未来”。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業））

平成 24 年度第 1 回造血細胞移植合同班会議
平成 24 年 7 月 7 日～7 月 8 日（名古屋）

24) 池原 進.

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：総括と今後の展望。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業））

平成 24 年度第 2 回造血細胞移植合同班会議。
平成 25 年 1 月 13 日～1 月 14 日（東京）

25) 研究代表者 池原 進.

革新的な骨髄移植療法の開発に向けて。

平成 24 年度研究厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業））

平成 24 年度厚生労働科学研究免疫アレルギー等予防・治療研究事業/がん臨床研究事業造血細胞移植研究合同公開シンポジウム。

平成 25 年 1 月 14 日（東京）

26) 研究報告書 池原 進.

灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法：基礎から臨床へ。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）（移植医療分野）研究報告会

平成 25 年 1 月 15 日（東京）

27) 足立 靖、下智比古、山内壮作、沖垣光彦、梅澤一夫、石 明、金子一成、池原 進.

微小糸球体病変モデルマウスに対する NF- κ B 阻害薬 DHMEQ の効果。

第 102 回日本病理学会総会

平成 25 年 6 月 6 日～平成 25 年 6 月 8 日（札幌）

28) 李 銘、石 明、池原 進.

SAMP10 マウスの胸腺上皮細胞における Sirt1 発現についての検討

—骨髄内骨髄移植を用いて—

第 13 回日本抗加齢医学会総会

平成 25 年 6 月 28 日～平成 25 年 6 月 30 日（横浜）

(国際学会)

1) Q. Li, H. Hisha, T. Takaki, Y. Adachi, M. Li, J. Kato, M. Inaba, N. Hosaka, M. Maki, S. Ikehara

「Transformation potential of bone marrow stromal cells into undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma」

14th International Congress of Immunology
August 23, 2010 ~ August 27, 2010 (Kobe, Japan)

2) Y. Cui, S. Nakamura, M. Shi, Q. Li, M. Li, S. Ikehara

「Prevention of premature ovarian failure and osteoporosis induced by irradiation using allogeneic ovarian/ bone marrow transplantation」

14th International Congress of Immunology
August 23-27, 2010 (Kobe, Japan)

3) M. Shi, Y. Adachi, Y. Cui, M. Li, Q. Li, S. Yanai, S. Ikehara

「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」

14th International Congress of Immunology