

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Okada M, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Ikegame K, Kato R, Tamaki H, Inoue T, Soma T, Kai S, Kato S, Ogawa H. Intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning treatment: a phase I study. *Biology of blood and Marrow Transplantation*, 18; 633-639, 2012.
- 2). Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujiwara M, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Kamikonya N, Saji H, Hirota S, Ogawa H. Feasibility of unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using standard GVHD prophylaxis for HLA-homozygous patients. *International Journal of Hematology*, 96; 101-108, 2012.
- 3). Yoshihara S, Ikegame K, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence of extramedullary relapse after haploidentical SCT for advanced AML/myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 47; 669-676, 2012.
- 4). Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Okada M, Soma T, Hayashi K, Fujii N, Onuma T, Kusunoki Y, Saji H, Ogawa H. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 47; 508-515, 2012.
- 5). Yoshihara S, Ikegame K, Taniguchi K, Kaida K, Kim EH, Nakata J, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Tamaki H, Okada M, Soma T, Ogawa H. Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 47; 369-373, 2012.
- 6). Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K, Nakata J, Inoue T, Kato R, Fujioka T, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 91; 1305-1312, 2012.
- 7). Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi Y, Kaida K, Inoue T, Okada M, Taniguchi K, Hasei H, Tamaki H, Fujioka T, Kato R, Soma T, Ogawa H. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for heavily-treated, refractory acute graft-versus-host disease after HLA-mismatched stem cell transplantation. *Experimental Hematology*, 39; 880-890, 2011.
- 8). Okada M, Satake A, Kaida K, Taniguchi K, Yoshihara S, Ikegame K, Tamaki H, Soma T, Fujimori Y, Ogawa H. Successful treatment with nilotinib after imatinib failure in a CML patient with a four-way Ph chromosome translocation and point mutations in BCR/ABL gene. *International Journal of Hematology*, 93; 243-246, 2011.
- 9). Taniguchi K, Okada M, Yoshihara S, Sawada A, Tokugawa T, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, Minagawa K, Matsui T, Ogawa H. Strategy for bone marrow transplantation in eculizumab-treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *International Journal of Hematology*, 94; 403-407, 2011.
- 10). Satake A, Inoue T, Kubo S, Taniguchi Y, Imado T, Fujioka T, Horiuchi M, Xu Y, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Tamaki H, Okada M, Okamura H, Ogawa H. Separation of antileukemic effects from graft-versus-host disease in MHC-haploidentical murine bone marrow transplantation: participation

of host immune cells. International Journal of Hematology, 91: 485-497, 2010.

- 11). Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, Ogawa H, Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. Blood, 116; 4368-4375, 2010.
 - 12). Asakura M, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi S, Mori T, Etoh T, Takami A, Yoshida T, Fukuda T, Hatanaka K, Kanamori H, Yujiri T, Atsuta Y, Sakamaki H, Suzuki R, Ogawa H. Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. International Journal of Hematology, 92; 351-359, 2010.
- ## 2. 学会発表
- 1). The 54th annual meeting of the American Society of Hematology, 2012, 12.8-11, Atlanta, USA. Okada M, Fujimori Y, Oku N, Tamekane A, Takafuta T, Nakajima T, Tokugawa T, Sawada A, Ishii S, Kaida K, Ikegame K, Soma T, Ogawa H. FDG-PET/CT early after 90Y-ibritumomab tiuxetan therapy predicts outcome in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma.
 - 2). The 54th annual meeting of the American Society of Hematology, 2012, 12.8-11, Atlanta, USA. Ishii S, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Okada M, Kato R, Inoue T, Tamaki H, Fujimori Y, Soma T, Ogawa H. A novel regimen of unmanipulated HLA-haploidentical transplantation using a small dose of anti-T-lymphocyte globulin for patients in high tumor burden.
 - 3). 2013 Tandem BMT Meetings, 2013, 2.13-17, Salt Lake City, USA. Ikegame K, Taniguchi Y, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Ishii S, Inoue T, Kato R, Okada M, Tamaki H, Fujioka T, Soma T, Ogawa H. From murine model to clinical trial of graft-versus-GVHD, a second transplantation from another donor for the rescue from refractory acute GVHD.
 - 4). Shinichi Ishii, Kazuhiro Ikegame, Katsuji Kaida, Ruri Kato, Takayuki Inoue, Satoshi Yoshihara, Masaya Okada, Toshihiro Soma, Hiroyasu Ogawa : HLA-haploidentical myeloablative stem cell transplantation using anti-T-lymphocyte globulin、第 74 回日本血液学会学術集会、京都、2012 年 10 月 20 日
 - 5). Masaya Okada, Naohiko Oku, Akira Tamegane, Toshiro Takafuta, Toshiyuki Nakajima, Tazuko Tokugawa, Akihiro Sawada, Shinichi Ishii, Katsuji Kaida, Kazuhiro Ikegame, Toshihiro Soma, Yoshihiro Fujimori, Hiroyasu Ogawa : FDG-PET/CT early after Zevalin therapy predicts outcome in relapsed indolent B-cell lymphoma, 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、2012 年 10 月 21 日
 - 6). 池亀和博, 海田勝仁, 石井慎一, 吉原哲, 谷口享子, 加藤るり, 井上貴之, 岡田昌也, 相馬俊裕, 小川啓恭. 血縁 HLA 半合致ミニ移植 (haplo-mini) の他施設前向き臨床試験 (第 I / II 相試験). 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 2013.3 金沢
 - 7). The 1st international scientific symposium on hematopoietic stem cell transplantation in emerging countries. 2011, 11.10-12, Hanoi, Vietnam. Ogawa

- H, Haplo-identical HCT from family members.
Haplo-identical HCT from family members.
- 8). 第 73 回日本血液学会学術集会(名古屋) 2011.10.15 : Ogawa H, (JSA-EHA Joint Symposium – Stem Cell Source) Unmanipulated HLA-haploidentical stem cell transplantation
 - 9). 第 73 回日本血液学会学術集会(名古屋) 2011.10.14 井上貴之、池亀和博、吉原 哲、海田勝仁、谷口享子、玉置広哉、藤岡龍哉、岡田昌也、加藤るり、山本庸子、相馬俊裕、小川啓恭 : Host regulatory T cells contribute to the regulation of GVHD in murine MHC haploidentical BMT models
 - 10). The 53th annual meeting of the American Society of Hematology, 2011, 12.10-13, San Diego, USA. Kaida K, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Ishii S, Kato R, Inoue T, Okada M, Tamaki H, Fujioka T, Soma T, Ogawa H. Unmanipulated HLA-haploidentical (2-3 antigen-mismatched) stem cell transplantation using myeliablative or reduced-intensity preconditioning regimen.
 - 11). 第 34 回日本造血細胞移植学会(大阪)2012.2.24: Presidential Symposium, Cord blood stem cell transplantation: from the bench to the bed, Intra-bone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning treatment.
 - 12). 2011 BMT Tandem Meetings. Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Nakata J, Okada M, Tamaki H, Taniguchi Y, Fujioka T, Satake A, Inoue T, Soma T, Ogawa H. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation using myeloablative or reduced-intensity preconditioning regimen.
 - 13). The 52th annual meeting of the American Society of Hematology, 2010, Orlando. Inoue T, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Taniguchi K, Tamaki H, Fujioka T, Okada M, Kato R, Yamamoto Y, Soma T, Ogawa H. Mechanism of marked reduction in the severity of graft-versus-host disease by reduced-intensity conditioning in murine MHC-haploidentical BMT model.
 - 14). The 15th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation, 2010, 10. 29-31, Phuket, Thailand. R. Kato, H. Tamaki, K. Ikegame, S. Yoshihara, K. Kaida, T. Inoue, J. Nakata, K. Taniguchi, T. Fujioka, M. Okada, H. Ogawa. One-HLA-antigen-mismatched related hematopoietic stem- cell transplantation using graft-versus-host disease prophylaxis with methylprednisolone.
 - 15). Yoshihara S, Maruya E, Kaida K, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Fujioka T, Ikegame K, Tamaki H, Okada M, Soma T, Kusunoki K, Hayashi Y, Saji H, Ogawa H : High risk of graft rejection in cases with HLA antibodies undergoing haploidentical SCT without TCD、第 72 回日本血液学会学術集会、横浜、2010 年 9 月 25 日(plenary)

F. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

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）
研究年度終了報告書

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

分担研究者 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（CTL）による臨床第 1 相試験を行った。造血幹細胞移植の 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）に対する特異的 CTL を誘導した。CMV 特異的 CTL の投与を 5 名で行った。投与後の発熱、発疹などの急性反応はなく、1 例で GradeIII の肝障害を認めたが無治療で速やかに改善した。他に重篤な合併症も認めなかった。4 名の患者で投与後末梢血から 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

造血幹細胞移植 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、 $1 \times 10^5 / \text{kg}$ 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。

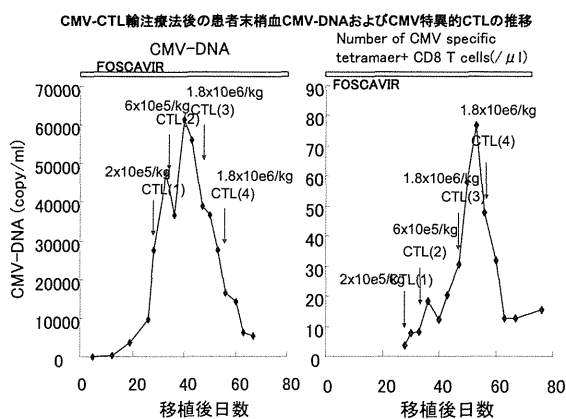
（倫理面への配慮）

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

造血幹細胞移植の 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。培養はこれまでに CMV が 12 名、EBV が 17 名で行い、それぞれ 7 名、7 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、6 名、3 名であった。

GCV 耐性 CMV 感染を起こした患者 5 名（うち本年度は 2 例）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 例で GradeIII の肝障害を認めたが無治療で速やかに改善した。5 例中 4 例の患者で投与後末梢血からの CMV-DNA の低下、消失を認めた。CTL 投与後の CMV-DNA の消失および患者体内での CMV-CTL の増加を示す（下図）



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。

CTL培養に3-4週間かかること、投与基準をみえずCTLが得られるのはCMV特異的CTLで約50%、EBV特異的CTLでは約30%であることから、EBV特異的CTLの誘導ペプチドの追加など培養法の改善が必要と考えられ、また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か、第3者からウイルス特異的CTLを培養し保存しておくCTLバンクの作成、運用が望ましいと考えられた。厚労省へ本治療法に関する先進医療への方向性についてご相談し、臨床第2相試験については第3者からのCTL療法を行うよう指導を受け、現在準備中である。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). 高橋義行、サイトメガロウイルスに対する細胞療法、症例とエビデンスに学ぶ 造血細胞移植と感染症 2011年、医薬ジャーナル社、p84-88

- 2). 高橋義行、移植後EBウイルス関連リンパ増殖性疾患、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床、中外医学社 in press
- 3). 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 resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010 Apr 15;115(15):3158-61.
- 4). Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Hama A, Muramatsu H, Doisaki S, Horibe K, Kato K, Kojima S. Prognostic factors for outcomes of pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Apr;17(4):516-23.
- 5). Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):779-81.
- 6). Kato K, Otake H, Tagaya M, Takahashi Y, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S, Nakashima T. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *Am J Otolaryngol*. 2013 Jan-Feb;34(1):89-92.
- 7). Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit

antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. Blood. 2013 Jan 31;121(5):862-3.

2. 学会発表

- 1). 高橋義行、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) の対外増幅法の開発と臨床第 1 相試験、血液シンポジウム、移植・細胞療法の進歩、第 52 回日本小児血液学会総会、2010 年 12 月 18 日、大阪国際会議場、大阪)
- 2). 高橋義行、造血幹細胞移植後難治性ウイルス感染症に対するウイルス特異的抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の対外増幅法の開発と臨床第一相試験、日本造血細胞移植学会・日本再生医療学会合同シンポジウム、第 34 回日本造血細胞移植学会総会 (2012 年 2 月 24 日、大阪国際会議場、大阪)
- 3). Yoshiyuki Takahashi、Virus specific cytotoxic T-cell therapy for drug resistant virus infection after hematopoietic stem cell transplantation, 細胞療法シンポジウム、第 54 回日本小児血液・がん学会総会 (2012 年 12 月 1 日、パシフィコ横浜会議センター、横浜)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2006-22825 (PCT/JP 2006315376)

「ウイルス抗原特異的 CTL 製造法」鈴木進

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）
研究年度終了報告書

新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究

分担研究者 品川 克至（岡山大学医学部 血液・腫瘍内科 講師）

A. 研究目的

「マウス移植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」

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こり、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。さらに、ドナーマウスに FVB/N lac+を用いた系で、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-SCT と IBM-SCT で比較検討した。

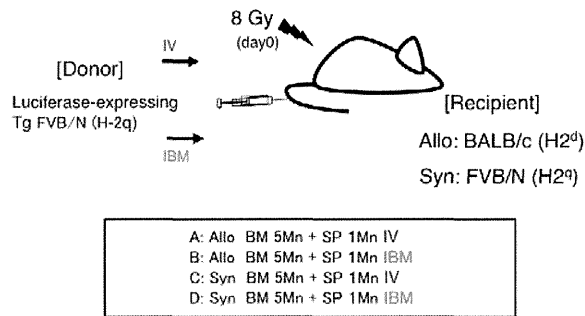
B. 研究方法

ドナーマウスに C57BL/6J を用い、RT で前処置したレシピエントマウス B6D2F1 に IV-SCT と IBM-SCT を行い比較検討した。

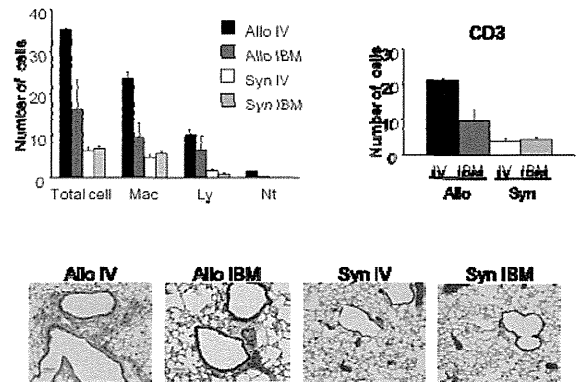
移植後の、体重および GVHD スコア、生存率を評価した。また移植後 6 週間後に、気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) を行い、回収液中の細胞を解析した。また肺組織の病理所見を検討するとともに、肺組織から抽出した mRNA におけるサイトカイン発現レベルを測定した。次にドナーマウスに FVB/N lac+、レシピエントに BALB/c を用いた系で、*in vivo* bioluminescence imaging (BLI) 分析により移植後輸注細胞の体内分布の時間的、場所的推移に関して IV-SCT と IBM-SCT で比較検討した。

(図 1)

(図 1)



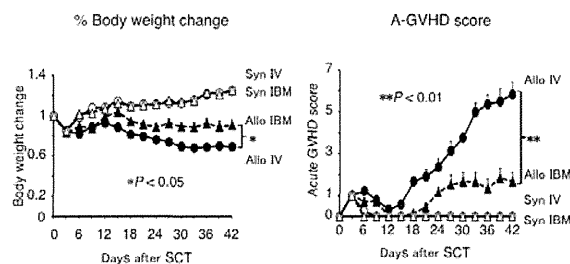
(図 4)



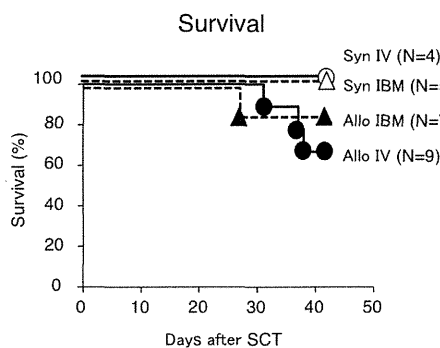
C. 研究結果

移植 6 週後において、IBM-SCT で体重減少が低く ($p < 0.05$)、また GVHD スコアも低く ($p < 0.01$)、生存率が高かった。(図 2, 3)

(図 2)

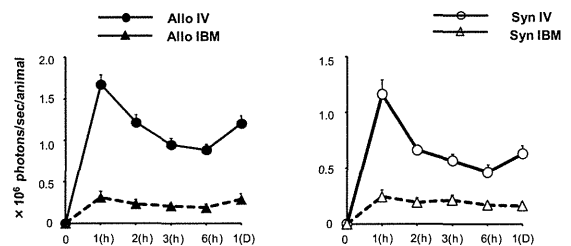


(図 3)



さらにルシフェラーゼによる発光反応を用いた *in vivo* bioluminescence imaging (BLI) 分析による解析では、IBM-SCT では IV-SCT に比し移植後早期 (1-6 時間) の肺への移植細胞の集積が少なかった。移植後 1h では IV-SCT 群でほとんどの細胞が肺に取り込まれたが、IBM-SCT 群では輸注下肢にとどまり肺に取り込まれた細胞は有意に少なかった (3.1 ± 0.7 vs $16.7 \pm 1.1 \times 10^5$ photons/sec/animal, IBM-SCT vs IV-SCT; $p < 0.01$)。(図 5)

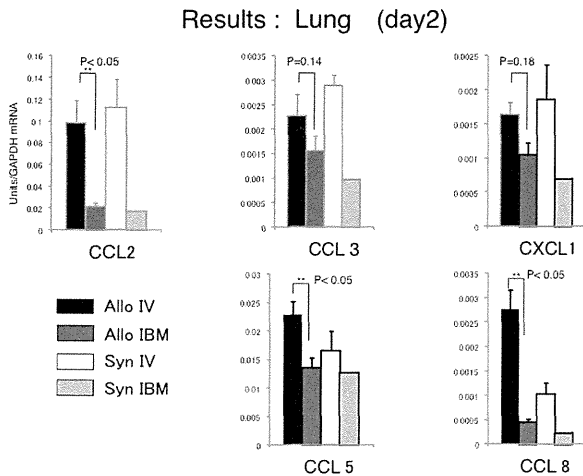
(図 5)



次に移植後 2 日目の肺組織から抽出した mRNA における各種ケモカインの発現レベルは、IV-SCT 群で高い傾向にあり、特に CCL2 では有意であった (0.098 ± 0.020 vs 0.020 ± 0.003 units/GAPDH mRNA; $p < 0.05$)。(図 6)

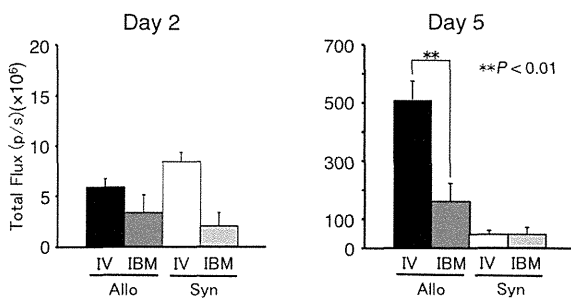
同じく移植 6 週後の BAL の解析では、回収洗浄液中の総細胞数および T 細胞数は、IBM-SCT において IV-SCT よりも少ない傾向にあり、組織学的にも IBM-SCT において細胞浸潤、組織障害が軽度であった。(図 4)

(図 6)



以上の 2 つの結果は syngeneic の系においても同様の結果が得られたため(2.4±0.6 vs. 11.6±1.3 ×10⁵ photons/sec/animal;p<0.01)、移植早期の輸注細胞の肺へのとりこみは IV と IBM の輸注手技の違いによることが示唆された。移植後 2 日目と 5 日目の BLI 分析では、5 日目では syngeneic の系において肺への取り込みは IV-SCT 群と IBM-SCT 群で差はなかったが(4.8±1.1 vs. 4.6±2.5×10⁷ photons/sec/animal; p=0.94)、allogeneic の系では移植後 2 日目よりさらに有意に IV-SCT で増加した(50.9±6.6 vs 16.0±6.2×10⁷ photons/sec/animal;p<0.05) (図 7)

(図 7)



以上から IPS は IBM-SCT において軽度である可能性が示唆された。また肺障害のメカニズムとして移植 2 日までのドナー細胞の肺へのトラップに加え、各種ケモカイン mRNA 発現増加が allo 免疫反応を誘導していると考えられた。

評価

1) 達成度について

今回検討した IPS マウスモデルでは IPS は IV-SCT 群に比し IBM-SCT 群において軽度である可能性が示唆され、移植後早期の輸注細胞の肺での物理的動態およびケモカイン発現の差異がこれらの現象に関与していると考えられた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IPS マウスモデルによる IV-SCT と IBM-SCT の比較研究は過去になく、今回肺局所のリンパ球の集積の差異が経時的に *in vivo* 観察され、その機序がケモカインレベルで証明された意義は大きいと思われる。IBM-SCT が移植後肺障害軽減の点からも有効であることが示唆され臨床応用が期待される。

3) 今後の展望について

今後さらに IPS 発症に関与する T 細胞を含めた細胞分画の同定と詳細な検討が課題である。

4) 研究内容の効率性について

マウスモデルの確立は習熟により達成された。また肺病変の解析システムも達成されており、今後研究は進捗するものと考えられる。

結論

今回検討した IPS マウスモデルでは IPS は IV-SCT 群に比し IBM-SCT 群において軽度である可能性が示唆された。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). H Nishimori, Y Maeda, T Teshima, H Sugiyama, K Kobayashi, Y Yamasuji, S Kadohisa, H Uryu, K Takeuchi, T Tanaka, T Yoshino, Y Iwakura and M Tanimoto. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17 Blood 119:285-295, 2012
- 2). Teshima T, Maeda Y, Ozaki K. Regulatory T cells and IL-17- producing cells in acute graft-versus-host disease. Immunotherapy. 2011; 3(7): 833-52

2. 学会発表

- 1). 山筋好子、前田嘉信、西森久和、杉山暖子、小林孝一郎、門久幸代、近藤英生、藤井伸治、品川克至、金蔵拓郎、谷本光音
「骨髄内骨髄移植は Idiopathic pneumonia syndrome の発症を予防する」
日本血液学会総会 2011/10/15
- 2). 西森久和、前田嘉信、杉山暖子、小林孝一郎、山筋好子、門久幸代、谷本光音、竹内賢吾
「ドナーの Th17 細胞と Th1 細胞が慢性 GVHD 発症に関与する」
第 33 回日本造血細胞移植学会総会 2011/3
- 3). Y Yamasuji, H Nishimori, M Fujii, H Sugiyama, K Kobayashi, S Kadohisa, E Kondo, K Shinagawa, K Mominoki, T Kanekura, M Tanimoto, Y Maeda. Prevention of Idiopathic Pneumonia Syndrome by Intra-bone Marrow Injection of Donor Cells. 2011/2 ASBMT tandem meeting
- 4). Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, and Tanimoto M. Donor Th17 and Th1 contribute to chronic graft-versus-host disease 2011/2 ASBMT tandem meeting

- 5). Y Yamasuji, H Nishimori, H Sugiyama, K Kobayashi, S Okamoto, E Kond, N Fujii, K Shinagawa, T Kanekura, M Tanimoto and Y Maeda. Prevention of idiopathic pneumonia syndrome by intra-bone marrow injection of donor cells. 2011/12 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition.
- 6). Hideaki Fujiwara, Koichiro Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Masaaki Nishinohara, Sachiyo Okamoto, Kenichi Matsuoka, Eisei Kondo, Nobuharu Fujii, Katsuji Shinagawa, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda. B7H1 expression on recipient regulate the frequency of IL-17+ IFN γ + T cells and contribute to the pathogenesis of cGVHD. 2013 ASBMT tandem meeting.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記すべきことなし。

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）
分担研究年度終了報告書

灌流法による骨髄採取の安全性と有用性の検討

分担研究者 野村 昌作（関西医科大学内科学第1講座 主任教授）

研究協力者 石井 一慶（関西医科大学内科学第1講座 講師）

研究要旨

HLA 適合血縁者を対象として、灌流法による骨髄採取の安全性と有用性を検討した。採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。しかしながら、有核細胞数、CD 34 陽性細胞は吸引法に比して 1/10 以下と少数であった。

A. 研究目的

本臨床試験では、灌流法による骨髄採取の安全性と有用性を検討する（臨床第 I 相試験）。

①主要評価項目：灌流法による骨髄採取に伴う安全性を primary endpoint とする。

②副次的評価項目：灌流法に要した手術時間、骨穿孔、皮膚穿孔数・採取量、採取有核細胞数、ヘマトクリット、CD3(+), CD34(+), CFU-C 及び CFU-F。

②骨髄採取は入院下で実施する。

③全身麻酔下で一方の腸骨から 2～4 ヶ所で灌流法採取を実施する。

④2 本の骨髄穿刺針を腸骨に 3～5cm の間隔で穿刺し、生理食塩水 30 ml を一方よりゆっくり注入し、同時に対側から軽く吸引する。この時、採取側シリンジのみヘパリン（10～30 U/ml とする）加生理食塩液を約 0.5 ml 使用する。

⑤採取時には、採取量、骨髄の有核細胞数（Nucleic cell count, NCC）、ヘマトクリット（HCT%）を計測する。

B. 研究方法

1. 対象

①HLA 適合血縁者

②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。

2. 方法

骨髄採取法（灌流法、並びに吸引法）右腸骨稜全体の 1/2 に当たる部位から灌流法により骨髄細胞を採取する。次いで、右腸骨稜残り 1/2 の部位、および左後腸骨稜全体から従来法である吸引法を用いて必要細胞数に達するまで骨髄採取を継続する。

2) 吸引法による骨髄採取法と採取骨髄細胞の処理

右側腸骨の上後腸骨棘から腸骨稜結節にかけて灌流法で穿刺した残り後半 1/2 の部位、および左後腸骨稜全体から吸引法を用いて必要細胞数に達するまで骨髄採取を施行する。吸引法による骨髄採取は日本骨髄バンクの「骨髄採取マニュアル」（第四版）に準ずる。採取時間は従来報告通り 3 時間の予定である。吸引法で採取した骨髄細胞をレシピエントへ移植する。吸引法による骨髄採取後、自己血輸血を施行する。

1)灌流法による骨髄採取法

①ドナーの管理法は日本骨髄バンクの「骨髄採取マニュアル」（第四版）に準ずる。

(倫理面への配慮)

平成 17 年に中国で実施された症例ではドナーに対する負担も少なく、翌日には歩行が可能であった。肺塞栓症などの重篤な有害事象も認められなかった。レシピエントへの採取骨髄細胞の骨髄内投与時にも重篤な有害事象は認めず、安全に施行可能であった。平成 22 年に関西医科大学で施行された症例でも採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。従来 of 吸引法による健常人ドナーからの骨髄採取事例において、心停止、呼吸停止、脳梗塞、肺脂肪塞栓症などの重症有害事象の報告を認めるものの、その頻度は 1,600~4,600 例に 1 例程度であり、吸引法に伴う重症有害事象の頻度は非常に低いと考えられている。以上より、本臨床試験において重症有害事象の発症を認めた際には、灌流法による可能性を否定できないと考えられる。したがって、ドナーにおいて CTCAE v4.0 Grade 4 以上の有害事象が出現した際には、急送報告を義務とし効果安全性評価委員会において灌流法との因果関係を検討する。

C. 研究結果

採取の経過において重篤な合併症はなく安全に実施することができた。有核細胞数は吸引法に比して 1/10 であり RBC 除去後でも 1/3 と少数であった。CD34 陽性細胞でも吸引法に比して 1/10 以下であった。T 細胞の混入は 6.1-15.4%と吸引法に比して少なかった。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). 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.

2. 学会発表

特記すべきことなし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

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）
分担研究年度終了報告書

臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発

分担研究者 村田 誠（名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師）

研究要旨

骨髄非破壊的前治療を用いた臍帯血移植の適応となる成人血液悪性疾患患者を対象として、解凍した臍帯血を洗浄・濃縮し、直接骨髄内へ輸注する移植法の臨床試験を行っている。厚生労働省より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」には該当しないとの見解を得て、当該研究期間中に 6 例に対して試験を実施した。重篤な有害事象は認めず、速やかな生着を確認した。

A. 研究目的

本研究では、骨髄非破壊的前治療を用いた非血縁臍帯血移植における生着率の向上を目指し、同種造血幹細胞移植の適応でありながら、骨髄または末梢血幹細胞提供ドナーが得られない成人血液悪性疾患患者を対象として、骨髄内臍帯血移植の安全性と有効性を確認する臨床試験を実施する。

本試験を通じて得られる、例えば臍帯血の洗浄・濃縮技術や骨髄への注入技術などは、将来の「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」の確立に寄与するものと考える。

B. 研究方法

本試験のデザインは臨床第 II 相試験。対象は骨髄非破壊的前治療を用いた非血縁臍帯血移植の適応となる成人血液悪性疾患患者。主として、フルダラビン+シクロフォスファミドによる前治療法と、短期メソトレキセート+タクロリムスによる GVHD 予防法を用いる。解凍した臍帯血を洗浄、濃縮したのち、後腸骨稜から通常の骨髄穿刺針を用いて注入する。主要評価項目は移植後 60 日時点での生着かつ生存。予定登録数は 22 例で、登録期間は 4 年を予定している。追跡期間は最終症例の移植後 1 年。尚、本臨床研究の実施に当たっては当大学倫理委員会での承認を得た（承認番号：550、550-2）。

C. 研究結果

本研究期間中に 6 例に対して試験を実施し、総実施数は 12 例となった。重篤な有害事象は認めず、1 例を除き速やかな生着を確認した。平成 23 年 3 月末で試験期間終了の予定であったが、予定登録症例数をまだ満たさないこと、しかしながら今後も新規登録症例が見込めることなどから、試験期間の延長手続きを行った。既に名古屋大学の生命倫理審査委員会で承認が得られている（平成 24 年 2 月 20 日承認、承認番号 550-3）。本試験の多施設共同研究への拡大を進めており、登録症例数を増やし完遂を目指す。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Murase M, Murata M, et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010; 46(11): 1444-1449.
- 2). Waki F, Murata M, et al. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011; 17(6): 841-851.
- 3). Terakura S, Murata M, et al. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*, 2011; 22(8): 1865-1871.
- 4). Katsumi A, Murata M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. *J Clin Exp Hematop*. 2011; 51(1): 63-65.
- 5). Nishiwaki S, Murata M, et al. Dexamethasone palmitate successfully attenuates hemophagocytic syndrome after allogeneic stem cell transplantation: macrophage-targeted steroid therapy. *Int J Hematol*. 2012; 95(4): 428-433.
- 6). Kato T, Murata M, et al. Escape of leukemia blasts from HLA-specific CTL pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched bone marrow transplantation. *Cell Immunol*. 2012; 276: 75-82.
- 7). Kuwatsuka Y, Murata M, et al. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci*. 2012; 103(9): 1688-1694.
- 8). Nishiwaki S, Murata M, et al. Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *Int J Hematol*. 2012; 96(3): 295-300.

2. 学会発表

- 1). Nishida T, Murata M, et al. Generation of CMV antigen specific CTL using closed culture system. 第 72 回日本血液学会総会、横浜、2010 年 9 月.
- 2). Kato T, Murata M, et al. Exhaustion of CMV specific T cells with enhanced PD-1 expression in persistent cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, in Orlando, Florida. December 2010.
- 3). 村田 誠. 教育講演：造血幹細胞移植. 第 19 回日本組織適合性学会大会、東京、2010 年 9 月. 1. Kato T, Murata M, et al. Exhaustion of cytomegalovirus specific T cells after allogeneic stem cell transplantation. 第 73 回日本血液学会総会 2011 年 10 月 名古屋.
- 4). Kato T, Murata M, et al. Leukemia Escape From HLA-Specific T Lymphocyte Pressure in a Recipient of HLA One Locus- Mismatched Bone Marrow Transplantation. The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, in San Diego, California. December 2011.
- 5). Oshima K, Murata M, et al. The effect of sex mismatch on outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2012 BMT Tandem Meetings, in San Diego, California. February 2012.

- 6). 村田 誠、他. Grade II 以上の急性 GVHD の対する治療成績 : TRUMP データを用いた解析. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 大阪.
- 7). Murata M, et al. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.
- 8). Nakane T, Murata M, et al. Older age increases non-relapse mortality in patients with grade II-IV acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective analysis from the Japanese TRUMP database. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.
- 9). Kato K, Murata M, et al. The impact of ATG/ALG in preconditioning on the allogeneic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, Dec 2012.

F. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

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）
分担研究年度終了報告書

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

分担研究者 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）
研究協力者 清水 則夫（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ウイルス治療学 准教授）
今井 耕輔（東京医科歯科大学・大学院・小児・周産期地域医療学講座）
中谷 夏織（東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野）

研究要旨

長期的免疫不全症、晩期合併症などが短期・長期予後を規定している。本研究は、骨髄内造血細胞移植における免疫学的再構築や移植後合併症の詳細かつ簡便な解析法を開発することを目的とした。

研究の中で、高感度多項目迅速微生物測定法を開発し、96 ウェルフォーマットの簡便な 12 ウイルス測定系を開発し、実際の移植後検体にて測定すると共に全自動化に向けての検証を行った。免疫学的再構築は sjKRECs, cjKRECs, TRECs 解析にて、B/T 細胞新生能を検討した。その結果免疫学的再構築に有利な条件が明らかになった。

A. 研究目的

造血細胞移植では、原疾患の再発に加えて、早期・晩期拒絶、混合キメリズム、GVHD、感染症、長期的免疫不全症、晩期合併症などが短期・長期予後を規定している。骨髄内造血細胞移植などの新しい造血幹細胞移植技術においては、生命予後や移植関連合併症に加えて、その効果及び安全性を多角的にかつ科学的に検証することが重要である。本研究は、骨髄内造血細胞移植における免疫学的再構築や移植後合併症の詳細かつ簡便な解析法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

1) 検体は東京医科歯科大学医学部附属病院において実施した造血細胞移植後患者の血液・尿などを用いた。

2) 高感度多項目迅速微生物測定法：12 ウイルス定性測定は LightCycler を用いて、melting curve

法にて解析した。リアルタイム PCR 同時測定系は 96 well フォーマットで実施した。さらに第二世代として両者を統合した半定量系（96 well）を開発して検証し、実際にサンプルを測定した。

また呼吸器関連ウイルスなどについては Parainfluenza virus, Metapneumovirus, RS virus などのモジュールを追加した。測定については検体調製から測定までの全自動系について検証を行った。

3) 免疫学的再構築評価法：signal joint T-cell receptor excision circles (sjTRECs), signal joint kappa deleting recombination excision circles (sjKRECs), coding joint KRECs (cjKRECs)をリアルタイム PCR 系で測定した。測定結果は gDNA あたりのコピー数として表し、RNaseP および GAPDH をコントロールとして用いた。

(倫理面への配慮)

検体採取に当たっては十分な説明の元に同意取得を行い、最小限の採血（1mL）にて検査を行った。本研究については東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 高感度多項目迅速微生物測定法：約 50 検体の測定から今までの capillary PCR: melting curve analysis 法とほぼ同程度の感度が得られることを確認した。また喀痰サンプルからのウイルス検査において実際に Parainfluenza 3 型などの検出が可能になり臨床に有用な情報を提供した。全自動化については引き続き検証を続けている。

2. 免疫学的再構築評価法：117 名の検体にて移植後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月時点での解析を行い、移植後感染症（細菌、真菌、ウイルス）、生存との関連について解析した。その結果、単変量解析においては TREC_s, KREC_s が移植後感染症や生存率と関連することが明らかになりつつある。また TREC_s, KREC_s の回復に寄与する因子についても解析を加えた。その結果臍帯血移植が KREC_s 回復に有利であることや、免疫学的再構築にはレシピエント年齢が関与することなどが明らかになった。

3. 全自動化

これらのシステム（核酸抽出→解析・データアウトプット）の全自動化につき既存の機器あるいは開発中の機器にて検討を行った。現時点ではその評価中である。

D. 考察

移植後の定量的なモニタリングシステムの開発は新規移植技術評価において極めて重要である。微生物モニタリングシステムは既にいくつかの方法が開発されており、今後は multiplex 化、低価格化、全自動化が課題と考えている。免疫学的再構築評価法

については KREC_s, TREC_s が移植後の感染症や予後を見出すものとなることを期待している。実際には移植後 1 年後のデータとその後の感染症、合併症の関連なども重要な課題であり、今後症例を蓄積していく必要がある。またこの測定系については、全自動化に載せることにより、さらに簡便かつ低価格に解析ができるようになると思われる。

E. 結論

造血細胞移植後の感染症、免疫学的再構築について短時間に、簡便に、かつ安価に行える方法を開発し、検証した。今後本研究の臨床研究が進めば、モニタリングとして有用なものが構築できたと考えている。

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). Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammerstrom Q, van Zelm M.C., Morio T, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 49:01839-8, 2012.
- 2). Uchida Y, Matsubara K, Morio T, Kasawaki Y, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukawya T. Acute cerebellitis and concurrent encephalitis associated with parvovirus B19 infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31:427, 2012.
- 3). Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients

with primary immunodeficiency in Japan. *Br. J. Haematol.* 154:363-372, 2011

- 4). 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.* 94: 334-340, 2010.
- 5). 森尾友宏 : (分担執筆) 多項目ウイルスモニタリングからの情報[診療のコツ]、豊嶋崇徳編、症例とエビデンスに学ぶ 造血細胞移植と感染症、p150-2、医薬ジャーナル社、大阪、2011年8月15日

2. 学会発表

- 1). Morio T, Tomizawa D, Atsuta Y, Nagamura T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara S, and Kato S. Unrelated umbilical cord blood transplantation for patients with primary immunodeficiency in Japan. The 52nd ASH Annual Meeting. Orlando, Florida, USA. December 2010.
- 2). Morio T, Tomizawa D, Atsuta Y, Nagamura T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara S, and Kato S. Unrelated umbilical cord blood transplantation for patients with primary immunodeficiency in Japan. XIVth meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Isutanbul, Republic of Turkey. October 2010.
- 3). Morio T. 臍帯血移植における免疫モニタリングと T 細胞免疫療法 Immunomonitoring and T-cell immunotherapy in CBT. 第 2 回 韓国-日本臍帯血移植シンポジウム The Second Korea-Japan Cord Blood Transplantation Symposium. Yokohama, Japan. September 2010.
- 4). 森尾友宏 : 再生医療・細胞治療領域で問題となる微生物のモニタリング、第 60 回日本ウイル

ス学会学術集会 (シンポジウム)、大阪、2012年11月13日-11月15日

- 5). 森尾友宏 : 「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」: 免疫細胞療法における指針及び治療の現状と展望、第 60 回日本輸血細胞治療学会(シンポジウム)、福島、2012年5月27日
- 6). 森尾友宏 : 原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植療法、第 3 回移植後キメリズム解析研究会、東京、2012年2月2日
- 7). 森尾友宏 : ウイルス特異的 T 細胞とその維持、第 18 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、埼玉、2011年10月21日
- 8). 森尾友宏、寺田尚美、大川哲平、遠藤明史、小野敏明、富澤大輔、高木正稔、長澤正之、大山敦、峯岸志津子、新井文子、中川紀子、今井耕輔、野々山恵章、水谷修紀 : 造血細胞移植後の B・T 細胞新生と機能の評価 Evaluation of B/T cell neogenesis and T cell function following hematopoietic cell transplantation、第 33 回日本造血細胞移植学会、愛媛、2011年3月10日
- 9). 森尾友宏 : 造血細胞移植後のウイルスモニタリングと感染制御、第 11 回血液細胞療法フォーラム、大阪、2010年10月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Ikehara S.</u>	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	2010	441-455
<u>Susumu Ikehara.</u>	A new concept of stem cell disorders, and the rationale for transplantation of normal stem cells.	Chapter (ed. Dr. M.A. Hayat)	STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS.	Springer		In press.	
Ming Li and <u>Susumu Ikehara</u>	Bone marrow stem cell therapies for diabetes mellitus and its complications	Chapter (ed. Dr. M.A. Hayat)	STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS.	Springer		In press.	
高橋義行	サイトメガロウイルスに対する細胞療法、症例とエビデンスに学ぶ		造血細胞移植と感染症	医薬ジャーナル社		2011年	p84-88
高橋義行	移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患		みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床	中外医学社		in press	
<u>森尾友宏</u>	(分担執筆) 多項目ウイルスモニタリングからの情報[診療のコツ]	豊嶋崇徳編	症例とエビデンスに学ぶ造血細胞移植と感染症	医薬ジャーナル社	大阪	2011年8月15日	p150-2