

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K.	Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer			In press.
Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S.	PBSCT is Associated with Poorer Survival and Increased Chronic GvHD than BMT in Japanese Paediatric Patients with Acute Leukaemia and an HLA-Matched Sibling Donor	Pediatric Blood Cancer	60(9):	1513-9	2013
Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Kudo K, Ohta S, Wakiguchi H, Tabuchi K, Kato S, Ishii E.	Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan.	Pediatr Blood Cancer.	15:59(1)	110-4.	2012

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究  
総合研究報告書

成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果の検討

研究分担者 辻 省次<sup>1)</sup>

研究協力者 松川 敬志<sup>1)</sup>, 山本 知孝<sup>1)</sup>, 篠原 明仁<sup>2)</sup>, 熊野 恵城<sup>2)</sup>, 市川 幹<sup>2)</sup>, 高橋 祐二<sup>1)</sup>, 石浦 浩之<sup>1)</sup>,  
三井 純<sup>1)</sup>, 後藤 順<sup>1)</sup>, 黒川 峰夫<sup>2)</sup>

1) 東京大学医学部附属病院神経内科, 2) 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

**研究要旨**

副腎白質ジストロフィー (ALD)の小児大脳型 ALD に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性は確立されているが、成人大脳型 ALD に対する HSCT の有効性はまだ十分には確立されていない。成人大脳型 ALD に対する HSCT の既報告例の検討、国内の二次調査に基づく成人大脳型 ALD に対する HSCT 施行例の調査、自験例についての分析等を含めて、成人大脳型 ALD に対する HSCT の適応、治療効果について検討を行った。

**A.研究目的**

小児大脳型 ALD に対する HSCT の有効性については、ミネソタ大学の Peters らによる 2004 年の国際集計 (126 例) により、移植時の MRI 所見と神経学的重症度が最大の予後因子であることが明らかにされ、小児大脳型 ALD においては HSCT を早期に実施することが、唯一の長期的に有効な治療法として確立されてきている。しかしながら、成人大脳型 ALD に対する HSCT の有効性は十分には確立されていない。成人大脳型 ALD に対する HSCT の既報告例の検討、国内の二次調査に基づく成人大脳型 ALD に対する HSCT 施行例の調査、自験例についての分析を行い、成人大脳型 ALD に対する HSCT の適応、治療効果について検討を行った。

**B.研究方法**

成人大脳型 ALD に対する HSCT の適応、治療効果について、過去の報告例、国内で、2008 年以降、国内で HSCT を施行した大脳型 ALD 症例、自験例 2 症例についてもあわせて検討をした。

**(倫理面への配慮)**

事前に当院における倫理委員会の承認を得た。

造血幹細胞移植に関して、ご本人、ご家族に対する十分な説明、同意の上で行った。

**C.研究結果**

成人大脳型に対しては、早期の段階での造血幹細胞移植により進行が停止した症例の報告があり (Eur. J. Neurol. 12:807-10, 2005)、成人に対しての適応拡大が検討されている。

ALD の二次調査の結果を元に、自験例を含め、これまで 2008 年以降、国内で HSCT を施行した、16 歳以上で発症した大脳型 ALD を検索したところ、4 例存在した。登録病型としては、思春期大脳型 2 例、Adrenomyeloneuropathy (AMN) から大脳型への移行例 1 例、AMN1 例であった。4 症例のうち 3 症例は非血縁者間 HSCT、1 症例は血縁者間 HSCT がなされた。HSCT 施行後、平均 2.6 年 (0.3-5.5 年) の経過観察期間中に、4 症例共に生存が確認されている。

自験例 2 症例においては、早期の大脳病変出現の診断が可能であったため、発症早期に HSCT を施行することができ、HSCT の結果も良好であった。

**D.考察**

以上より成人大脳型 ALD に対する HSCT は有

効と考えられる。小児大脳型症例と同様に、早期の段階での造血細胞移植が、中枢の炎症性脱髄の進行の抑止に有効と考えられる。

AMN 症例の場合、10 年の間に約半数が大脳型に移行することが知られており、神経内科医による定期的（半年に1度程度）な診察、MRI の評価（症状に変化がなければ、1年に1度程度）をしていくことが早期の大脳病変の検出に有効であると考えられる。特に、Gd 造影効果を伴う大脳白質病変の存在は、急速な病変の進行の可能性があり、重要な所見である。また、大脳病変の進行が早い場合に、造血細胞移植の適切なタイミングを失することもあるので注意を要する。

#### E. 結論

実施例は限られるが、成人大脳型 ALD に対する HSCT は有効であると考えられる。今後思春期/成人大脳型 ALD に対する HSCT の有効性を確認するには症例の前向き経過観察と早期の大脳病変の診断が重要である。

F.健康危険情報 なし

#### G.研究発表

1. 論文発表 なし

#### 2. 学会発表

松川 敬志、山本 知孝、熊野 恵城、他. 思春期/成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果の検討.  
第 54 回日本神経学会学術大会 (2013)

#### H.知的所有権の取得状況（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

先天代謝異常症の造血細胞移植における脱分化脂肪細胞の生着促進効果に関する検討

研究分担者 麦島 秀雄<sup>1)</sup>

1) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

研究要旨

先天代謝異常症に対する造血細胞移植では生着不全が多いという問題がある。移植前の骨髄破壊の前処置に相当する線量の放射線照射により、骨髄ストローマ細胞の減少や、SDF-1 発現低下による造血幹細胞のホーミング障害が起こり、これが生着不全につながることを示唆された。脱分化脂肪細胞 (DFAT) の移植は放射線照射後の骨髄造血幹細胞の回復を促進し、ヒト臍帯血移植における生着率を増加させた。DFAT は、生着不全を予防する有効な治療法となりうる可能性がある。

A. 目的

移植技術の進歩により、臍帯血移植は広く行われるようになり、日本臍帯血バンクネットワークを介した非血縁ドナーによる移植は1万例を超え、最近では非血縁者間移植の半数弱を占めるほどになっている。造血幹細胞移植をソース別に考えた場合、臍帯血はすでに調整保存されているものを用いるため、移植までの期間が短く、費用も安価で、患者の状態にあわせた移植が可能さらには、免疫源性が低く GVHD がおこりにくく、HLA2 座不一致でも移植できるといった多くの利点がある。短所として、採取細胞数が限られること、造血機能回復が遅いこと、免疫再構築が遅いこと、生着不全が多いことなどがあげられる。

ライソソーム病をはじめとした先天代謝異常症においては酵素補充療法が開発されつつあるが、いまだ限られた酵素しか実用化されておらず、造血細胞移植 (HST) が唯一の治療法という疾患も多い。多くは症状が顕性化する前の移植が有効であり、移植までの期間が短くてすむ臍帯血は有用なソースであるが、前述のように骨髄移植に比較して生着不全が多いという問題点がある。また、非腫瘍性疾患であり、過剰な前処置は極力避けるべきだが、骨髄破壊の前処置を行っても生着不全がおこりやすいという基礎疾患の特徴がある。

造血細胞移植の生着促進を目的とした治療として、間葉系幹細胞 (MSC) による細胞治療が報告されてきている。これは、骨髄由来 MSC が生体内で造血幹細胞の微小環境 (ニッチ) を構築するためと考えられているが、詳細な機序はまだ不明である。我々の研究グループでは成熟脂肪細胞を体外で脱分化させることにより、高い増殖能と MSC 同等の多分化能を有する細胞群を得、これを脱分化脂肪細胞 (Dedifferentiated fat cell: DFAT) と名付けた。DFAT は MSC と類似した特性を有し、体重の少ないレシピエントからでも安全に大量調製できることから、造血細胞移植の生着促進を目的とした細胞治療の新たな細胞源として期待できる。

本研究では、ムコ多糖症 (MPS) や副腎白質ジストロフィー (X-ALD) をはじめとする先天代謝異常症の造血細胞移植医療の発展のため、生着促進につながる新しい細胞治療の開発とその機序の解明を目的として検討を行った。

B. 方法

*in vivo* におけるマウス骨髄ストローマに対する放射線照射の影響

C57BL/6J マウスに放射線照射(1, 10 Gy)を行わない、48 時間後に大腿骨および脛骨を摘出した

(各群  $n = 5$ )。コントロールとして放射線非照射マウスより同様に大腿骨および脛骨を摘出した ( $n = 5$ )。マウス骨髄ストローマ細胞の採取は、骨組織をコラゲナーゼを用いて酵素処理後、470 g で 10 分間遠心分離を行った。沈降分画を洗浄後、比重遠心法(Lympholyte-Mouse, CEDARLANE, Ontario Canada)により単核細胞層を採取した。採取した骨髄単核細胞をビオチン標識抗マウス CD45 抗体 (BD Biosciences)、ビオチン標識抗マウス TER119 抗体 (BD Biosciences)、ストレプトアビジンマイクロビーズ(Miltenyi Biotec)と反応させ、Depletion 用細胞分離カラム(25LD Columns, Miltenyi Biotec)を用いて陰性分画(骨髄ストローマ分画)を回収した。

骨組織の免疫組織学的検討は以下の手順で行った。C57BL/6J マウスに放射線照射(10 Gy)を行ない、24 時間後に大腿骨を摘出した ( $n = 4$ )。コントロールとして放射線非照射マウスより同様に大腿骨および脛骨を摘出した ( $n = 4$ )。4% パラフォルムアルデヒドで固定した後、厚さ  $3\mu\text{m}$  の非脱灰切片を作製し、ブロッキング後、一次抗体はウサギ抗マウス SDF-1 抗体(Abcam, Cambridge, UK)を、二次抗体として Alexa Fluor 594 ヤギ抗ウサギ IgG 抗体 (1:500, Invitrogen) を反応させた。Hoechst33342 (Sigma-Aldrich) で核染色を行なった。標本は共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV10i-SW (Olympus, Tokyo, Japan)を用いて観察・写真撮影を行った。また、SDF-1 陽性領域を定量化するため、ランダムに 3 視野写真撮影を行い、画像解析ソフトウェア(Image J, version 1.44p)を用いて SDF-1 陽性領域面積を計測した。そして 3 視野中の SDF-1 陽性領域面積の総和を算出した。

#### 骨髄傷害モデルマウスに対する DFAT 移植の効果

NOD/SCID マウスに放射線照射(3 Gy)を行った後、コントロール群 ( $n = 12$ )、DFAT 群 ( $n = 13$ ) に分け、それぞれ 24 時間後にヒト臍帯血 CD34+

細胞( $1 \times 10^4$ )単独、もしくはヒト臍帯血 CD34+細胞( $1 \times 10^4$ )とマウス DFAT( $5 \times 10^5$ )を尾静脈より投与した。4, 12 週後に尾静脈より末梢血を採取し、ヒト CD45+細胞の割合をフローサイトメーター(Becton Dickinson)を用いて計測した。さらに、12 週後に大腿骨および脛骨を摘出し、骨髄細胞を採取した。マウス骨髄中のヒト CD45+細胞の割合、および造血幹細胞分画(CD34+)、B 細胞分画(CD19+)、単球・マクロファージ分画(CD11b+)、ミエロイド細胞分画(CD13+)、巨核球分画(CD41a+)の割合をフローサイトメトリーで測定し、両群間の比較を行った。フローサイトメトリー用抗体は PE 標識抗ヒト CD34, PE 標識抗ヒト CD19, PE 標識抗ヒト CD13, PE 標識抗ヒト CD41a (以上 BD Biosciences)、PE 標識抗ヒト CD11b (Immunotech, Marseille, France)、APC 標識抗ヒト CD45 (Beckman Coulter, Fullerton, CA)を用いた。

#### 臍帯血造血幹細胞の骨髄へのホーミング能

同様に NOD/SCID マウスに放射線照射(3 Gy)を行った後、2 群 (コントロール群、DFAT 群)に分け、それぞれ 24 時間後にヒト臍帯血 CD34+細胞( $1 \times 10^4$ )単独、もしくはヒト臍帯血 CD34+細胞( $1 \times 10^4$ )とマウス DFAT( $5 \times 10^5$ )を尾静脈より投与した。さらに 24 時間後に大腿骨から骨髄細胞を採取し、ウシ胎児血清 (FBS) 15%を加えた Methocult (Stem Cell Inc.)で  $37^\circ\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$  5%下で 12 日間培養し、顕微鏡下で CFU をカウントした

#### 統計処理

それぞれのデータは  $\text{mean} \pm \text{SD}$ 、もしくは  $\text{mean} \pm \text{SE}$  で示した。2 群間の比較は、Mann-Whitney U test を用いて、 $p < 0.05$  を有意差とした。統計処理は JMP (version 7) を用いて行った。

#### C.結果

放射線照射は骨髄ストローマ細胞の減少と SDF-1 発現低下をおこす

C57BL/6 マウスに放射線を照射し、48 時間後に大腿骨を採取し、骨髄ストローマ細胞数及び SDF-1 陽性細胞の占める割合を検討した。10 Gy の照射によってマウス骨髄ストローマ分画の生細胞数は非照射マウスと比較して約 1/10 に減少した (図 1A)。また、免疫組織学的検討では、10 Gy 照射マウスは非照射マウスに比べ、大腿骨骨髄組織中の SDF-1 陽性領域の面積は有意に少なく ( $p < 0.05$ ) (図 1B)、細胞密度が粗でクロマチン濃縮像を示すアポトーシス細胞の増加が認められた。

これらの結果より、10 Gy の放射線照射は、*in vivo* のマウス骨髄においてストローマ細胞を傷害し、造血幹細胞維持やニッチへの遊走に重要な因子である SDF-1 の発現を低下させることが明らかとなった。

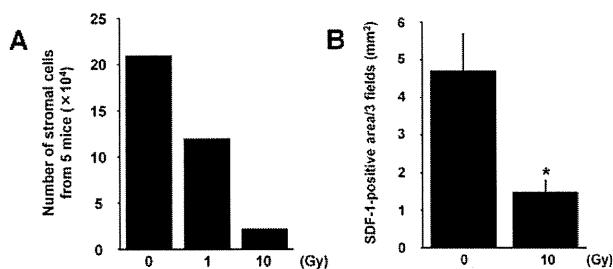


図 1: 骨髄ストローマに対する放射線照射の影響

ヒト臍帯血と DFAT の同時移植はマウスモデルにおいて臍帯血の生着を促進する

移植免疫不全(NOD/SCID)マウスに対して、ヒト臍帯血 CD34+細胞とマウス DFAT を経静脈的に同時移植し、DFAT にヒト臍帯血造血幹細胞の生着促進作用があるか検討を行った。移植 4、12 週後に末梢血中のヒト血液細胞 (hCD45+) をフローサイトメーターを用いて同定すると共に、12 週後に骨髄細胞を採取し、ヒト血液細胞の骨髄への生着について解析した。

その結果、移植 4 週後ではヒト臍帯血 CD34+

細胞とマウス DFAT 移植 (DFAT 群)、ヒト臍帯血 CD34+細胞単独移植 (コントロール群) とともに末梢血中にヒト CD45+細胞はほとんど検出されなかったが、12 週後には DFAT 群では末梢血中の約 1.3%と有意に高く ( $p < 0.05$ ) ヒト hCD45+細胞が検出されるようになった (図 2 左)。さらに、12 週後の骨髄中のヒト CD45+細胞の割合は、末梢血の結果と同様に、コントロール群に比べ DFAT 投与群で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示した (図 2 右)。これより、ヒト臍帯血と DFAT の同時移植はヒト臍帯血の生着を促進し、造血作用が早期に回復することが明らかになった。

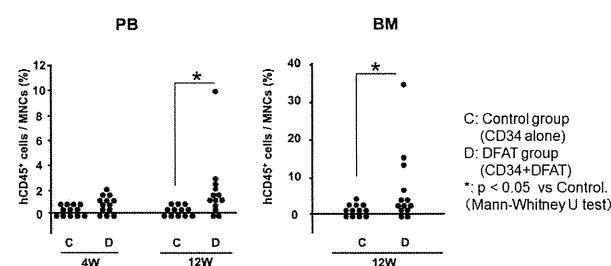


図 2: DFAT 同時移植による生着促進効果

DFAT 移植は臍帯血造血幹細胞の骨髄へのホーミングを促進する

次に、同様のモデルを用いて骨髄への造血幹細胞のホーミングを検討した。NOD/SCID マウスに対して、ヒト臍帯血 CD34+細胞とマウス DFAT を経静脈的に同時移植し、NOD/SCID マウスに放射線照射(3 Gy)を行った後、ヒト臍帯血 CD34+細胞単独(コントロール群)、またはヒト臍帯血 CD34+細胞とマウス DFAT (DFAT 群) を尾静脈より投与し、移植 24 時間後のマウス大腿骨骨髄細胞のヒト造血 CFU 産生能について解析した。

その結果、DFAT 群ではコントロール群と比較し、有意に CFU-GM、CFU-GEMM が高く、移植 24 時間後の骨髄への造血幹細胞のホーミングが高いことが示された (図 3)。

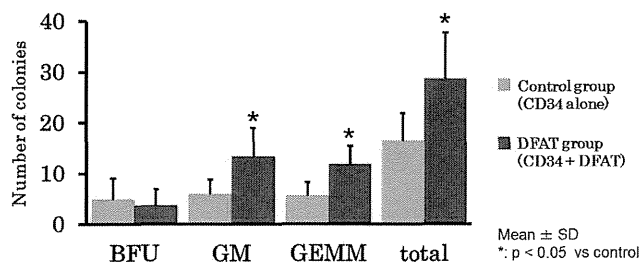


図3:DFAT 同時移植 24 時間後のマウス大腿骨  
骨髄細胞におけるヒト CFU 産生能

#### D. 考察

臍帯血移植はドナーコーディネートが早く、先天代謝異常症に対する HST のソースとして非常に有用であるが、問題点のひとつに生着不全が多いことがあげられる。臍帯血移植では骨髄移植と異なり、骨髄微小環境をつくる骨髄ストローマ細胞はほとんど移植されない。移植前処置により、骨髄微小環境も障害されていることが、臍帯血移植において他の細胞ソースよりも高率に生着不全が起こる原因の一つであると考えられる。

骨髄微小環境における造血幹細胞の維持、分化、増殖には様々な因子が関わり複雑に相互作用をするため、現在まで生着不全における詳細な機序はいまだ不明であるが、HST では末梢血管から造血幹細胞を投与するため、まずはその骨髄への遊走、つまりホーミングが問題となる。今回の検討により、幹細胞維持分子である SDF-1 が骨髄破壊的処置である放射線照射によって低下しており、これにより骨髄微小環境における幹細胞遊走・維持能が低下し、生着不全を引き起こしていると考えられる。さらに、骨髄 MSC と類似した特性を有し、SDF-1 を産生する DFAT を移植時に同時投与することにより、臍帯血造血幹細胞の骨髄への遊走が促進され、生着率が上昇することが示された。

DFAT は少量の脂肪組織から安全にかつ迅速に大量調製でき、骨髄 MSC と異なり体重の少ない小児レシピエントからも調整しやすいため、造血幹細胞の生着促進を目的とした新たな細胞治療として期待できる。

#### E 結論

骨髄破壊的処置に使用する放射線照射によって骨髄ストローマ細胞の SDF-1 の発現が低下することが臍帯血移植における生着不全の原因として重要であることが示唆された。さらに、臍帯血移植時に SDF-1 を発現する DFAT を同時移植することにより、生着が促進できることを証明した。骨髄と異なり、臍帯血中にはストローマ細胞の含有が少ないため、SDF-1 を産生する DFAT を移植時に補充するという細胞治療の応用が考えられた。

#### F.健康危険情報

なし。

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

- Okamoto Y, Nagatoshi Y, Kosaka Y, Kikuchi A, Kato S, Kigasawa H, Horikoshi Y, Oda M, Kaneda M, Mori T, Mugishima H, Tsuchida M, Taniguchi S, Kawano Y. Prospective pharmacokinetic study of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell transplantation in 25 children. *Pediatr Transplant*. 2014 Feb 8. (Epub ahead of print)
- Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 107(3):513-20, 2012

## 2.学会発表

1. Mika Ishige-Wada, Hiroshi Yagasaki, Maiko Kato, Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hiromi Usui, Misao Owada, Teruo Kitagawa, Hideo Mugishima. Allogenic hemaopotietic stem cell transplantation for patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases: a single institute experiences (NIHON UNIVERSITY). SSIEM Annual Symposium of 2011, Geneva, Switzerland. 2011.8

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし。



別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto Y, Nagatoshi Y, Kosaka Y, Kikuchi A, Kato S, Kigasawa H, Horikoshi Y, Oda M, Kaneda M, Mori T, <u>Mugishima H</u> , Tsuchida M, Taniguchi S, Kawano Y.	Prospective pharmacokinetic study of intravenous busulfan in hematopoietic stem cell transplantation in 25 children.	Pediatr Transplant	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2014

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究  
総合研究報告書

造血細胞移植による脳神経障害修復のマウスモデルにおける研究

研究分担者 八幡 崇<sup>1)</sup>

研究協力者 高倉 広充<sup>2)</sup>, 高張 洋子<sup>3)</sup>, 伊東 良子<sup>3)</sup>, 瀧澤 俊也<sup>4)</sup>

1) 東海大学医学部再生医療科学 准教授, 2) 同小児科学 助教, 3) 同教育・研究支援センター, 4) 同神経内科学 教授

研究要旨

新生児仮死による低酸素性虚血性脳症は、意識障害、筋緊張低下、痙攣などの症状を呈する脳障害であり、重症の場合は死亡あるいは重度の障害を残す重篤な疾患である。近年、米国において先天性代謝異常症に対する造血細胞移植の細胞源である臍帯血を移植することにより、著名な治療効果を発揮することが報告された。本年度我々は、本邦での低酸素脳症に対する臍帯血移植の適応を目指して、低酸素脳症の病態の再現と治療効果の評価に適したモデル動物の作製に取り組み、低酸素脳症を呈するモデルマウスを確立させた。また、ヒト臍帯血の移植により、臍帯血由来ヒト細胞の脳障害部位への生着を確認した。

A. 研究目的

新生児期低酸素性虚血性脳症による脳神経系障害のモデルマウスを作製し、先天代謝異常症に対する造血細胞移植の細胞源である臍帯血を移植することによる治療効果と修復メカニズムを検討する。

B. 研究方法

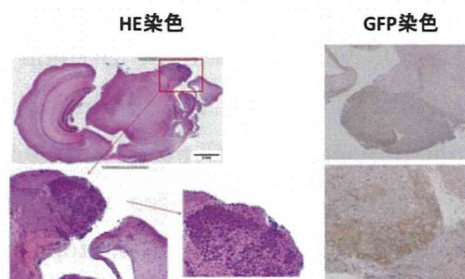
新生仔マウス（出産7日目）の右側総頸動脈を深麻酔下で結紮後、低酸素環境下（8% O<sub>2</sub>）に90分間おくことにより、低酸素脳症のモデルマウスを作製した。処置後7日目にマウスの頭皮を切開し、臍帯血より分離したCD34陽性細胞にGFPを導入後、開頭せずに頭蓋骨上から30G穿刺針で局所投与した。移植後、経時的に脳組織を採材し、損傷と修復の程度を解析した。また、14週後にローターロッドテストなどにより、行動障害の程度を評価した。さらに、臍帯血移植後経時的に脳組織を採材し、免疫組織学的手法により、ヒト細胞の生着を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で使用した臍帯血は東海大学医の倫理委員会の承認のもと、提供者の同意が

得られたものを非連結匿名化したものを使用した。また、動物実験は東海大学実験動物委員会の承認を得て実施した。

移植後1週間 脳組織



C. 研究結果

右側総頸動結紮処置群は、右半身不随の症状を呈した。しかし、処置後14週目に行った行動解析においては、未処置群との有意な差は認められなかった。処置後1週目から4週目にかけて脳組織を回収し、組織標本を解析したところ、右脳部位が大きく欠損していることが明らかとなった。

さらに、マウス脳組織切片を観察したところ、脳虚血による損傷部位に GFP 陽性のヒト細胞の集積が観察された。

#### D. 考察

マウスなどの小動物、特に新生仔期は脳障害に対して可塑性が強く、行動神経学的な解析が困難である。しかし、損傷部位の組織学的な解析から、本研究において低酸素性虚血性脳症のモデルマウスが確立したといえる。このモデルマウスを利用した臍帯血移植実験を実施した結果から、マウス脳組織内へのヒト細胞の生着が確認された。さらに、移植した臍帯血由来細胞の脳損傷部位への集積が確認されたことから、臍帯血が虚血性脳損傷の再生に寄与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

本究計画の遂行により、低酸素性虚血性脳症のモデルマウスの作製法と評価法が確立した。

#### F. 健康危険情報

該当しない。

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

##### 1. 論文発表

1. Ibrahim AA, Yahata T\*, Onizuka M, Dan T, Van Ypersele De Strihou C, Miyata T, Ando K. Inhibition of plasminogen activator inhibitor type-1 activity enhances rapid and sustainable hematopoietic regeneration. *Stem Cells*. 2013. doi:10.1002/stem.1577.
2. Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, Komori Y, Hozumi K, Chiba T, Yahata T, Nakai K, Inokuchi S. Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in

aging-accelerated klotho knockout mice. *Shock*. 39(3):311-316, 2013.

3. Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, Yahata T, Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, Harada H. RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. *Blood*, 121:3434-46, 2013.

##### 2. 学会発表

1. 八幡 崇、他 超免疫不全マウスを利用したヒト造血再生の解析、第47回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2014年
2. 八幡 崇、他 ニッチ因子を標的とした新規造血促進薬の開発、第23回日本サイトメトリー学会総会、2013年八幡 崇、他 Non-telomeric stem cell aging in hematopoietic regeneration. 第74回日本血液学会学術集会、2012年
3. 八幡 崇、他 免疫不全マウスを用いたヒト造血幹細胞老化メカニズムの解析、第46回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2012年
4. 八幡 崇、他 酸化的 DNA 損傷はヒト造血幹細胞の自己複製能を制限する、第29回臨床フリーラジカル会議、2012年

#### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録

3.その他

該当しない

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
八幡 崇	FOXO3A はオートファジーを介して造血幹細胞を維持する	高久史麿、飛内賢正、木崎昌弘、黒川峰夫、杉本耕一	血液内科	科学評論社	東京都	2013年	791-796
八幡 崇、 安藤 潔	ヒト造血幹細胞の老化とストレス反応	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	Annual Review 血液 2013	中外医学社	東京都	2013年	20-28
八幡 崇、 安藤 潔	酸化的DNA損傷はヒト造血幹細胞の自己複製能を制限する	高久史麿、飛内賢正、木崎昌弘、黒川峰夫、杉本耕一	血液内科	科学評論社	東京都	2012年	623-630

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ibrahim AA, <u>Yahata T</u> , Onizuka M, Dan T, Van Ypersele De Strihou C, Miyata T, Ando K.	Inhibition of plasminogen activator inhibitor type-1 activity enhances rapid and sustainable hematopoietic regeneration.	Stem Cells	In press		2014
Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, Komori Y, Hozumi K, Chiba T, <u>Yahata T</u> , Nakai K, Inokuchi S.	Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated klotho knockout mice.	Shock	39 巻 3 号	311-316	2013
Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, <u>Yahata T</u> , Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, Harada H.	RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes.	Blood	121 巻	3434-3446	2013

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究  
総合研究報告書

**Treosulfan** を用いた先天性代謝異常に対する移植前処置の開発；第 I 相試験

研究分担者 矢部 普正<sup>1)</sup>

研究協力者 矢部 みはる<sup>2)</sup>、森本 克<sup>3)</sup> 講師，大坪 慶輔<sup>3)</sup> 助教

1) 東海大学再生医療科学 准教授，2) 東海大学臨床検査学 准教授，3) 東海大学小児科

**研究要旨**

**Treosulfan (Treo)**は温度と pH のみで活性化され、肝障害などの重篤な副作用が少ないことから、小児科領域での移植前処置薬剤として注目されている。先天性代謝異常に対し、少線量放射線、**Fludarabine**、**Treo** との組み合わせによる移植前処置の Phase I の臨床研究を立案した。第 1 例として、21 歳のムコ多糖症 II 型に対して非血縁骨髄移植を施行し、目立った前処置関連毒性なしで速やかな生着を得ることができ、症例の蓄積が期待された。

**A.研究目的**

先天性代謝異常に対する同種造血細胞移植は移植年齢が小さいほど効果が期待できるが、生着不全の頻度が高いために **Busulfan (Bu)**を中心とした強力な前処置が必要で有り、肝中心静脈閉塞症（肝 VOD）を始めとした移植関連合併症のリスクが高くなる。近年、ヨーロッパで移植前処置に用いられている **Treosulfan (Treo)**は温度と pH のみで活性化され、肝障害が少ないことから乳幼児での造血細胞移植の安全性と成績向上に寄与している。今回、先天性代謝異常に対する前処置として、**Treo** を **Key drug** とした前処置の開発を目指す。

**B.研究方法**

ムコ多糖症 I 型および II 型を対象として、**Treo**、**Fludarabine (Flu)**、**Low-dose TAI/TBI with/without ATG** を前処置に用いた同種造血細胞移植を、前方視的な Phase I の臨床試験として行う。**Treo** は  $14\text{g/m}^2 \times 3$  日間、**Flu**  $30\text{mg/m}^2 \times 5$  日間、**4Gy** の **TAI** あるいは **TBI**、臍帯血以外のドナーの場合には **ATG**  $1.25\text{mg/kg} \times 4$  日間で行い、3 例中 2 例の **CACTE grade III/IV** の **RRT** を認められた場合には **Treo** を  $12\text{g/m}^2 \times 3$  日間に減量する。**GVHD** 予防は **HLA** 一致同胞ドナーでは **CyA** 単

独（10 歳未満）あるいは短期 **MTX** との併用、大腿ドナーでは短期 **MTX** と **Tacrolimus** との併用とした。

（倫理面への配慮）

造血細胞移植についてのインフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行われ、文書による同意を得た。

**C.研究結果**

臨床計画立案の段階で **PK study** のため、血中濃度の測定系を確立した。稀少疾患のために症例のリクルートが困難であったが、2014 年 2 月 10 日の時点で 1 例が移植済み、1 例が登録済み、他に 2 例が登録予定である。移植が終了した 1 例の経過を以下に示す。

症例は 21 歳、男性、ムコ多糖症 II 型で酵素補充療法を継続していたが、造血細胞移植を希望した。造血細胞移植に伴う合併症について、十分にリスクを説明後により前処置毒性が少ない可能性を考えて本研究への参加を提示、家族を含めて同意を得た。骨髄バンクで **HLA-7/8** 一致 (**HLA-C** 不一致) のドナーとのコーディネートが成立し、本前処置を用いた非血縁骨髄移植を施行した。移植細胞数は有核細胞数として  $2.92 \times 10^8/\text{kg}$ 、

CD34 陽性細胞数として  $1.45 \times 10^6/\text{kg}$  であった。RRT として明らかな所見を認めず、口内炎も認めなかったが、GVHD 予防の MTX 投与後に肝障害が出現し、CACTE の grade 3 に至った。生着は速やかに好中球  $500/\mu\text{L}$ 、血小板  $2 \text{ 万}/\mu\text{L}$  はそれぞれ day 15、day 19 に到達した。CMV 再活性化を認め、ガンシクロビルの効果不十分でフォスカビルの投与で改善した。急性 GVHD は皮膚のみに grade I を認めたが、ステロイドで容易に改善した。ドナー細胞の生着は short-tandem repeat (STR)法で確認したが、day 28 および day 56 の末梢血では顆粒球、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の全ての分画で 100%ドナータイプであり、day 56 の骨髄でも 100%ドナータイプであった。

#### D. 考察

今回、移植に至ったのは 1 例のみであるが、従来からもっとも標準的に代謝異常に行われてきた Bu、cyclophosphamide (CY)による前処置では、出血性膀胱炎などの粘膜障害が起こりやすいものの、本例では出血性膀胱炎のみでなく、口内炎も全く認めなかった。肝障害は認めたが、GVHD 予防の MTX 投与後に出現しており、MTX の肝障害と考えられる。海外では免疫不全の乳幼児での移植例が報告され、乳児、特に生後 3 ヶ月の幼若乳児でも安全に移植できており、Treo は小児の造血細胞移植の前処置として、重要な薬剤であることが示された。

#### E. 結論

Treo、Flu、ATG、TAI による前処置は毒性が少なく、大腿ドナー移植でも速やかな生着が得られるため、造血細胞移植の安全性が飛躍的に向上する可能性がある。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

#### 1. 論文発表

1. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2013 Dec 14. [Epub ahead of print]
2. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. [Epub ahead of print]
3. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(12): 1690-1694, Sep 23. doi:pii: S1083-8791(13)00439-4.
4. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood.* 2013; 122: 3206-3209.
5. Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y,

- Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol*. 2013 Aug;98(2):223-30. doi: 10.1007/s12185-013-1391-z. Epub 2013 Jul 11.
6. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1183-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.003. Epub 2013 May 12.
7. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1513-9. doi: 10.1002/pbc.24524. Epub 2013 Mar 19.
8. 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. doi: 10.1182/blood-2012-11-465633.
9. Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, Yabe H. Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant*. 2012 Jun;16(4):340-345. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01669.x. Epub 2012 Mar 8.
10. Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int J Hematol*. 2012 Dec;96(6):773-80. doi: 10.1007/s12185-012-1209-4. Epub 2012 Nov 7.
11. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012 107(3): 513-520.
12. Kobayashi R, Fujita N, Mitsui T, Iwasaki F, Suzumiya J, Kuroda H, Nishimura R, Sasahara Y, Takeshita Y, Kato K, Okumura H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Stem cell



- transplantation for paediatric patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in Japan. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):88-93. doi: 10.1111/bjh.12001. Epub 2012 Aug 9.
13. Yabe M, Masukawa A, Kato S, Yabe H, Nakamura N, Matsushita H. Systemic mastocytosis associated with t(8;21) acute myeloid leukemia in a child: Detection of the D816A mutation of KIT. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Dec 15;59(7):1313-6. doi: 10.1002/pbc.24250. Epub 2012 Jul 27.
14. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Kohno M, Yabe M, Yabe H, Date H. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to immunosuppressant after living-donor lobar lung transplantation: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Apr 28. [Epub ahead of print]
15. Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
16. Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, Yabe H. Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant.* 2012 Jun;16(4):340-345. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01669.x. Epub 2012 Mar 8.
17. Hyodo H, Ishiguro H, Tomita Y, Takakura H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Yabe H, Yabe M, Kojima SI, Shiraishi K, Minemura T, Kato S. Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
18. Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S. High Incidence of Radiation-Induced Cavernous Hemangioma in Long-Term Survivors Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Radiation Therapy during Childhood or Adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Dec 23. [Epub ahead of print]
19. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Köhl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2011 May 9. [Epub ahead of print]
20. Maekawa K, Yoshimitsu M, Fujiwara H, Matsushita K, Kawada H, Hamada H, Suzuki S, Uozumi K, Ohtsuka M, Hanada S, Yabe M, Yabe H and Arima N. Successful allo-HSCT with a minimal myeloablative conditioning regimen in an adult patient with Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2011; doi: 10.1038/bmt.201
21. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; for The Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2011; 118(11): 3186-3190.

22. Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Suganuma E, Sugiyama N, Kato S, Yabe H. Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(8): 1148-1150.
23. Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96(6): 814-819.
24. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2011; 96(5): 771-774.
25. Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, Nakagawa A, Morimoto T, Yabe M, Yabe H, Kobayashi K. Precursor-T lymphoblastic lymphoma after unrelated bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(1): 22-24.
26. Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Arakawa S, Kato S and Yabe H. Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(7): 1023-1025.
27. Tomita Y, Ishiguro H, Yasuda Y, Hyodo H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kojima S, Minemura T, Kato S. High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term adult survivors of childhood SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(3): 416-425.
28. Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 89-98.

## 2.学会発表

1. H Yabe, M Inoue, K Koh, K Kawa, K Kato, H Sakamaki, Y Atsuta the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan&#65306;A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2013, London, UK.
2. H. Yabe, M Nagasawa, H Yagasaki, K Horibe, D Tomizawa, A Kikuta, Y Cho, H Goto, M Yabe. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 23th Annual Meeting

- of the International BFM Study Group. April 2012, Santiago Chile.
3. H. Yabe, M Nagasawa, H Yagasaki, K Horibe, D Tomizawa, A Kikuta, Y Cho, H Goto, M Yabe. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human soluble thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2012, Geneva, Switzerland.
  4. Yabe H, Koike T, Ootsubo K, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Endocrine function in Japanese Fanconi anemia patients. 23<sup>rd</sup> Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2011, Barcelona, Spain.
  5. Yabe H on behalf of the Stem Cell Transplantation Committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG), Tokyo, Japan. Intensified conditioning with total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide for children with acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation 2011, Paris, France.
  6. 矢部普正 造血細胞移植におけるチーム医療 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 2012年12月
  7. Yabe H. Stem cell transplantation for bone marrow failure syndrome in children. The 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology. 2012年12月
  8. 矢部普正、加藤俊一、小池隆志、大坪慶輔、清水崇史、森本 克、矢部みはる 拒絶に対する再移植を施行した非腫瘍性疾患の 21 例 第75回日本血液学会学術総会 2013年10月 札幌
  9. 矢部普正、長澤正之、谷ヶ崎博、堀部敬三、長谷川大一郎、富澤大輔、菊田敦、長祐子、後藤裕明、矢部みはる、日本小児白血病/リンパ腫研究グループ SCT 委員会小児造血細胞移植後早期合併症におけるリコンビナントトロンボモジュリンの有用性 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢
  10. 矢部普正、矢部みはる、森本 克、清水崇史、小池隆志、大坪慶輔、福村明子、加藤俊一 造血細胞移植後のリアルタイム PCR とウイルス特異的細胞性免疫の再構築 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月 京都
  11. 矢部普正、高橋義行、稲垣二郎、加藤剛二、気賀沢寿人、河敬世、森島泰雄、鈴木律朗 フルダラビンは再生不良性貧血の非血縁者骨髄移植成績を改善しうるか？ 第34回日本造血細胞移植学会総会 2012年2月24日～25日 大阪
  12. 矢部普正、井上雅美、康勝好、河敬世、加藤剛二、坂巻壽、熱田由子 Diamond-Blackfan 貧血に対する同種造血細胞移植 第34回日本造血細胞移植学会総会 2012年2月24日～25日 大阪
  13. Yabe H, Adachi S, Oota H, Honda Y, Shiomi M, Fujita N, Niizuma H, Kato K. Engraftment depends on the schedule of fludarabine and melphalan in reduced-intensity CBT. 第73回日本血液学会総会 2011年10月14日～16日 名古屋
- H.知的所有権の取得状況（予定を含む）
- 1.特許取得 無し
  - 2.実用新案登録 無し
  - 3.その他 無し

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, <u>Yabe H</u> , Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S.	Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children.	Ann Hematol	Dec 14. [Epub ahead of print]		2013
Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, <u>Yabe H</u> , Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K.	Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. [Epub ahead of print]		2013
Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y,	Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell	Biol Blood Marrow Transplant	19(12)	1690-1694	2013