

7. Lai C-Y, Yamazaki S., Okabe M., Suzuki S., Maeyama Y., Iimura Y., Onodera M., Kakuta S., Iwakura Y., Nojima M., Otsu M., Nakauchi H.: A revised view of roles for CXCR4 signaling in hematopoietic stem cells for improvement in transplantation medicine. 第20回日本遺伝子治療学会学術集会 8月6日～8日、2014年、東京
8. Ishida T., Otsu M., Suzuki S., Higashihara M., Nakauchi H.: Stem cell protection in inflammatory marrow environment. 第20回日本遺伝子治療学会学術集会 8月6日～8日、2014年、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称：造血幹細胞移植を補助することに用いるための医薬組成物およびその製造方法

- 1、分類：製剤、製法
- 2、出願国：日本
- 3、出願日：2014年11月21日
- 4、出願番号：特願2014-236476
- 5、出願人：国立大学法人東京大学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野))
研究分担者報告書

新規造血幹細胞増幅法の開発

研究分担者 岩間 厚志
所属 千葉大学大学院医学研究院

研究要旨

低分子化合物 TCA3-1 の造血幹細胞に対する活性を、*in vitro* の培養系と免疫不全マウスへの移植の系において詳細に検討した。無血清培養条件で SCF, Flt3L に TCA3-1 を加えて7日間培養した際にところ、造血幹細胞は未添加群の約2倍に増加することが確認された。現在造血幹細胞の増幅率を異種移植の系で検定中である。

A. 研究目的

本研究では臍帯血造血幹細胞を用いた再生医療の改良を目的とする。造血幹細胞の増幅が可能となれば臍帯血を用いた造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であり、また適応の拡大につながるものと期待している。

B. 研究方法

分担者は、臍帯血造血幹細胞の体外増幅に効果のある化合物を複数同定してきた。これらの化合物を臨床応用につながるために、本研究においては以下の点に重点を置いて研究を行う。①合成展開による化合物の最適化とその評価、②培養系ならびに免疫不全マウスへの移植を用いた化合物による造血幹細胞増幅率の評価、③最適化した化合物による造血幹細胞増幅法の標準プロトコールの作製。これらの研究を通して、低分子化合物を用いた造血幹細胞増幅法を確立し、前臨床研究の終了を目指す。

C. 研究結果

臍帯血造血幹細胞の増幅に有効と考えられる低分子化合物の中で、既に合成展開により最適化が終了したトロンボポイチン受容

体アゴニスト TCA3-1 の造血幹細胞に対する活性を評価した。無血清培養条件で SCF, Flt3L に TCA3-1 を加えて7日間培養した際にところ、造血幹細胞は未添加群の約2倍に増加することが確認された。既に効果が報告されている AhR アンタゴニストである低分子化合物 SR1 との併用により相加的ではあるが造血幹細胞の増幅率を向上させることも確認された。これらの低分子化合物を用いた臨床試験を実施するために、サイトカインの組み合わせや培養液などの最適化を推進中である。

D. 考察

以上の結果から、新規点分子化合物 TCA3-1 は体外培養の系において造血幹細胞を増幅する活性が確認された。現在免疫不全マウスへの移植の系を用いて、TCA3-1 による造血幹細胞増幅率を定量中である。MISK303 とともに、臨床応用に向けた基礎的検討をいち早く終了したい。

E. 結論

臍帯血造血幹細胞の増幅に有効と考えられる低分子化合物 TCA3-1 の造血幹細胞に対する活性を確認した。その有効性を免疫

不全マウスへの移植の系において検証を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wang C, Sashida G, Saraya A, Ishiga R, Koide S, Oshima M, Ishono K, Koseki H, and Iwama A. Depletion of *Sf3b1* impairs proliferative capacity of hematopoietic stem cells but is not sufficient to induce myelodysplasia. **Blood** 123:3336-3343, 2014.

Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki-Kashio M, Wang C, Saraya A, Muto T, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, and Iwama A. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. **Nat Commun** 5:4177, 2014.

2. 学会発表

岩間厚志 Ex vivo expansion of human cord blood hematopoietic stem cells using small- molecule compounds. 第76回日本血液学会総会、2014年10月31日～11月2日 (大阪)

Iwama A. "Role of polycomb group genes in the pathogenesis of myeloid malignancies" Stem cells and epigenetics in cancer EMBO workshop, October 16-18, 2014 (Hong Kong, China)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野))
研究分担者報告書

ウイルス特異的細胞性免疫療法に関する研究

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学大学院・准教授
研究協力者	藤田由利子	東京大学医科学研究所・リサーチレジデント
	田中ゆきえ	東京大学医科学研究所・特任研究員
	小野敏明	東京医科歯科大学・大学院生

研究要旨

共同研究施設である Baylor 医科大学で開発を進めている多種類のウイルスに対する特異的 CTL 療法の技術を導入し、臨床応用を目指して、overlapping peptides を用いて多ウイルス(7ウイルス 15 抗原)特異的 T 細胞の樹立・増幅法の開発を進めた。

A. 研究目的

化学療法薬や造血細胞移植療法が高度に複雑化する中、感染症対策は重要な課題である。特に移植後の CMV, EBV, HHV6 などのヘルペス属ウイルスに加え、BKV, AdV などによる重篤なウイルス感染症は予後に深く関与する。化学療法に依存する現行の感染症治療では移植後のような免疫学的再構築が不十分な場合、長期投与による耐性や再発が問題となっている。世界的には様々なウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)療法が移植医療に導入され、治療や予防として実践されている。造血細胞移植ドナーからウイルス特異的 CTL を作製した場合には HLA 不一致であっても grade II 以上の GVHD の頻度は低く、安全かつ有効な治療として認識され、さらには医療経済的にも有利と試算されている。我々はベイラー医科大学で開発された迅速培養法を用いて、日本での臨床応用の際の規制対応のために、す

に無血清培地でのウイルス特異的 T 細胞の作製に成功しており、これはウイルスフリーかつ遺伝子導入不要で、作製開始後短期間で投与可能な技術である。前回の報告にあるように、我々はこの CTL 迅速培養法の技術を用いて、CMV, EBV, AdV, HHV-6, BKV, JCV, VZV の 7 種ウイルス特異的 CTL を安定して作製することに成功した。20×10⁶ 個の末梢血単核球(PBMC)に CMV, EBV, AdV, HHV-6, BKV, JCV, VZV ウイルス抗原の混合 overlapping peptide(OLP)を加え、IL4, 7 添加した無血清培養系を用いると、PBMC 20×10⁶ 個から培養を始めて、9-12 日間で 112.7(32.4-251)×10⁶ 個まで増幅した。細胞表面マーカーは CD3+95.6%, CD4+74.1%, CD8+20.8%, CD3+CD62L+CD45RO+ 80%であり、IFN γ ELISpot でこれらの細胞はすべての抗原に対して特異性を示した。この迅速培養法を用いて作製したウイルス特異的 T 細胞

胞の臨床応用、さらにはバンクの樹立に向けて、ウイルス特異的T細胞の(1)HLA拘束性と(2)アロ反応性を解析する系を確立することを今年度の目的とした。

B. 研究方法

培養法で作製したウイルス特異的T細胞を、HLAが一部一致する、対象ウイルス抗原刺激後あるいは無刺激LCLと共培養し、そのウイルス特異的IFN γ 産生を、細胞内サイトカイン染色で確認をおこなった。また、迅速培養法で作製したウイルス特異的T細胞を蛍光色素CFSEで染色し、自己PBMCあるいは非自己PBMCと共培養後、その細胞分裂をフローサイトメトリーでCFSEの蛍光減弱により計測した(CFSE-MLR法)。

C. 研究結果

迅速培養法で作製したウイルス特異的T細胞は、同ウイルス抗原で刺激したHLA不一致LCLに対してはIFN γ を産生しなかったのに対し(陰性コントロール)、同ウイルス抗原で刺激したHLA一座一致LCLに対してはIFN γ を産生することを確認した。また、CFSE-MLR法を行うことで、放射線同位元素を用いることなく迅速培養法で作製したウイルス特異的T細胞のアロ反応をチェックする事が可能となった。必要に応じ、どの細胞集団が反応を起こしているか、という点に関しても、細胞表面抗原を同時に染色する事により解析可能であることを確認した。

D. 考察

本研究成果を基に現在、HLA一部一致血縁ドナーを用いた臨床研究を計画しており、そ

の後は第三者ドナーからのCTLバンクの樹立を目指している。既に米国における探索的研究ではその安全性も検証されており(Leen, AM, 2013)、我が国においてもCTLバンク整備に向けて幅広い分野との意見交換やコンセンサス形成、支援を得る事が重要と考える。

E. 結語

簡便かつ安全に多ウイルス特異的T細胞を無血清培養系で作製することができ、そのHLA拘束性とアロ反応性の解析系の確立を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Koura U, Morio T, et al. Successful treatment of systemic cytomegalovirus infection in severe combined immunodeficiency using allogeneic bone marrow transplantation followed by adoptive immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 24(3) 200-2. 2014
- 2 Endo A, Morio T, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 59(4) 545-8.2014
- 3 Nakatani K, Morio T, et al. Cord blood transplantation is associated with rapid B-cell neogenesis compared with BM transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 49(9) 1155-61.2014

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(移植医療技術開発研究分野))
研究分担者報告書

凝固・線溶系を介した造血回復促進法および組織再生促進法の開発、新規 GVHD 治療法の開発
に関する研究

研究分担者 服部浩一
所属 順天堂大学医学系研究科・先任准教授

研究要旨

臍帯血移植の合併症の一つである移植片対宿主病(GVHD)は、移植患者の **quality of life** と生命予後に直結する難治疾患群であり、その病態解明と治療法の開発、さらに移植片対白血病効果(GVL)の増強は、幹細胞移植成立上の最重要課題に挙げられている。研究者らは、これまでの研究で、GVHD 病態が血液線維素溶解系(線溶系)因子であるプラスミンの生成とこれに伴うマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化によって制御されていることを明らかにした。本研究では、GVHD 及び GVL における線溶系の機能解析、白血病・リンパ腫増殖機構との関連性の解明を目的とし、これを基礎とした薬剤による線溶系活性調節による GVL、抗腫瘍作用の増強方法の可能性の探索までをその範疇とする。

A. 研究目的

臍帯血移植の合併症の一つである移植片対宿主病(GVHD)は、移植患者の **quality of life** と生命予後に直結する難治疾患群であり、その病態解明と治療法の開発、さらに移植片対白血病効果(GVL)の増強は、幹細胞移植成立上の最重要課題に挙げられている。研究者らは、これまでの研究で、GVHD 病態が血液線維素溶解系(線溶系)因子であるプラスミンの生成とこれに伴うマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化によって制御されていることを明らかにした。本研究では、GVHD 及び GVL における線溶系の機能解析、白血病・リンパ腫増殖機構との関連性の解明を目的とし、これを基礎とした薬剤による線溶系活性調節による GVL、抗腫瘍作用の増強方法の可能性の探索までをその範疇とする。

B 研究方法

1.F1 ハイブリッドの急性 GVHD、また lipopolysaccharide 静脈内投与による敗血症、dextran sodium sulfate 連日経口投与による炎症性腸疾患等の TNF- α 関連炎症性疾患のモデルマウスを作製する。ここに、神戸学院大学と共同開発中のプラスミン阻害剤 YO-2 を連日投与する群とその溶媒投与群を作製し、経時的な臓器病理組織標本の作製とその免疫

特殊染色、血中の炎症性サイトカイン濃度、MMP、線溶系酵素活性等を精査する。

2. 転写抑制因子 hairy enhancer of split-1(Hes1)と bcr-abl の両遺伝子を導入した造血前駆・幹細胞を骨髄移植したマウスによる発症型の白血病・リンパ腫、慢性骨髄性白血病の急性転化型のモデルに YO-2 を連日投与する群とその溶媒投与群を作製し、線溶系と白血病増殖との関連性を探る。

C. 研究結果

今年度の研究で、研究代表者らは、急性 GVHD 以外の TNF- α 関連炎症性疾患のモデルマウスにおいても、TNF- α をはじめとする、炎症性サイトカインの血中濃度の上昇が誘導されることを明らかにした。さらに代表者らは、新しいプラスミン阻害剤の投与により、これら炎症性疾患における MMP 活性、血中サイトカイン濃度、臓器組織病変、症状・重症度が、有意に改善することを明らかにした。また発症型の慢性骨髄性白血病の急性転化モデルにおいて、白血病細胞の増殖過程において、MMP-9 の活性化とこれに伴う、細胞増殖因子 Kit-ligand の分泌が促進されることを明らかにした。

D. 考察

急性 GVHD 及び敗血症、炎症性腸疾患等の TNF- α 関連炎症性疾患の病態において、血液凝固・線溶系因子の動態が MMP 活性、炎症性サイトカイン分泌を通じ、その重症度や病勢に深く関与していることが示唆された。またプラスミン阻害剤による線溶系活性の抑制は、MMP 活性を起点とした生体の組織傷害機構を制御する可能性を有しており、新しいタイプの抗炎症、免疫制御療法としての期待も担っている。また、慢性骨髄性白血病の急性転化における白血病細胞の増殖に際し、MMP の活性化とこれに伴う細胞増殖因子の細胞外ドメイン分泌の促進機構が、関与していることが示唆された。このことは、MMP 活性を抑制するプラスミン阻害剤に、抗腫瘍作用が存在していることを暗示したものとも言え、GVL 増強に連関する可能性もある。

E. 結論

血液凝固・線溶系因子の活性は、急性 GVHD をはじめとする TNF- α 関連炎症性疾患病態の形成に関与しており、プラスミン阻害剤による線溶系の活性抑制は、これらの炎症性疾患に対する新たな治療法として期待出来る。また急性白血病の白血病細胞増殖過程において MMP の活性化と、これに伴う細胞増殖因子の分泌促進が関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Munakata S, Tashiro Y, Nishida C, Sato A, Komiyama H, Shimazu H, Dhahri D, Salama Y, Eiamboonser S, Takeda K, Yagita H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Sakamoto K, Heissig B, and Hattori K. Inhibition of plasmin protects against colitis in mice by suppressing matrix metalloproteinase-9-mediated cytokine release from myeloid cells. *Gastroenterology*. in press (2014)
2. Nakahara F, Kitaura J, Nishida C, Uchida T, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Enomoto Y, Kawabata CK, Chen-Yi L, Komeno Y,

Izawa K, Oki T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Hattori K and Kitamura T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP9 up-regulation in leukemic cells. *Blood*. 123(25)3932-42. (2014)

3. Sato A, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ishihara M, Tashiro Y, Gritli I, Shimazu H, Munakata S, Yagita H, Okumura K, Tsuda Y, Okada Y, Tojyo A, Nakauchi H, Takahashi S, Heissig B and Hattori K. Inhibition of plasmin attenuates murine acute graft-versus-host disease mortality by suppressing the matrix metalloproteinase-9-dependent inflammatory cytokine storm and effector cell trafficking. *Leukemia*. 29: 145-156, (2014)

2. 学会発表

- 1 Nishida C, Salama Y, Gritli I, Umemoto T, Nakauchi H, Hattori K, Heissig B. Epidermal growth factor-like domain 7 promotes hematopoietic stem cell expansion and increases myeloid-megakaryocytic lineage priming through beta3 integrin., 第 56 回アメリカ血液学会, (サンフランシスコ USA) 2014.12.7
- 2 Nishida C, Heissig B, Hattori K. MT1-MMP plays a critical role in chemo-/cytokine expression by regulating HIF activation, 第 18 回国際血管生物学会, 京都 2014.4.15
- 3 Heissig B, Dhahri D, Nishida C, Kusubata K, Koizumi M, KHattori K: The fibrinolytic pathway is required for Mesenchymal Stem and Endothelial cell. The 18th International Vasculature Biology Meeting. 京都. 2014. 4. 14
- 4 Nishida C, Salama Y, Hattori K, Heissig B, EGFL7 recruits quiescent HSCs into active cell cycle and expands HSCs, 第 18 回国際血管生物学会, 京都 2014.4.14

G 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (移植医療技術開発研究分野))
「適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究」
研究分担者報告書

臍帯血バンクの将来構想に関する研究

研究分担者 高梨美乃子
所属 日本赤十字社血液事業本部

研究要旨

本邦の非血縁者間造血細胞移植の47%が臍帯血移植であった(2014年)。将来にわたって安定的な臍帯血の供給を実現するために、現在の臍帯血バンクの課題を整理する。造血幹細胞移植のための法律が施行され、日本赤十字社は造血幹細胞提供支援機関に指定され、本邦の臍帯血バンクは臍帯血供給事業者としての許可を得た。公開臍帯血数が減少し、採取現場の体制については長期的展望が必要である。将来の臍帯血の国際的な流通にむけて協議を開始している。

A. 研究目的

将来にわたって安定的な臍帯血の供給を実現するために、現在の臍帯血バンクの課題を整理する。

B. 研究方法

以下の論点について情報を収集した:(1) 臍帯血バンクの規模、(2) 臍帯血バンクの組織、(3) 臍帯血バンクの集約と採取協力施設の広域化、(4) 臍帯血採取施設への支援、(5) 臍帯血の品質管理、(6) 国際化。

C. 研究結果

(1) 本邦は世界の他地域に比べて HLA 型が偏っており、約 2000 本保存で HLA-A, B, DR 座 4/6 適合の臍帯血が約 100%の症例で得られ、約 10,000 本保存で 5/6 適合の臍帯血が約 96%の症例で得られると計算されている。2014 年はバンク数の減少と基準明確化への対応が取られたため、検索可能臍帯血数は年初の約 18,000 本から約 11,000 本まで減少した。(2) 「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」が施行され、各臍

帯血バンクは責任体制も含めた評価を受け、2014 年 4 月、3 組織 6 事業所が許可を得た。(3) 臍帯血バンクは比較的人口密度の高い都市圏に位置し、臍帯血採取施設は全国に 80 程しかない。臍帯血バンクの統合に伴い日本赤十字社関東甲信越さい帯血バンクの採取施設には従来の東京都内に加えて神奈川県、宮城県、千葉県、埼玉県の施設が加わった。効率と採取施設拡大のバランスについての評価を行う必要がある。(4) 臍帯血の品質の殆どが採取に依存している。全国に約 80 カ所の採取協力施設しかない。今後は同意数、採取数、搬送数など採取現場の状況を把握する必要も示されているので採取現場の作業量は増加すると考えられる。採取施設の意見を取りまとめるために、日本産婦人科医会の協力を得ることになった。(5) 従来の自発的多施設評価試験を今年度は造血幹細胞提供支援機関業務の一部として継続した。採取施設、臍帯血バンクを対象にした研修会も開催した。(6) 臍帯血バンクの国際協力については(公財)

日本臍帯血バンクと協調する方針である。これまでのところ国際的な(欧米の)認証制度を活用するかについての議論はされていない。

D. 考察

(1) 成人男性に使用可能な細胞数の臍帯血を最低 2,000、できれば 10,000 を公開できる、というのが第一目標である。小児については、多少細胞数が低くても保存公開し、HLA 5/6 適合以上を目標としてバンクサイズを考える必要がある。公開臍帯血数の減少にも関わらず、移植数は維持されたものの、細胞数の多い臍帯血公開数の増加が課題である。(2) 各臍帯血バンクは国の評価を受け、臍帯血供給事業者の許可を得て活動している。(3) 提供者の裾野の拡大は臍帯血バンクの課題であるが、採取施設の拡大は搬送体制によって制限されている。時間、搬送費用、広域化の意義についての議論が必要である。(4) 安定した採取体制のためには長期的な展望が必要である。臍帯血の品質を左右する採取施設の意見を集約し、体制に反映できるよう制度化する必要がある。(5) 品質管理は国の許可を得た各組織が適正に行う。更に造血幹細胞提供支援組織の業務として品質向上に向けた取り組みを行っている。(6) 将来の臍帯血の国際的な流通にむけて協議を開始している。

E. 結論

「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」が 2014 年 1 月に全面施行された。今年度は新体制の中で相互に協力しつつ事業を行ってきた。公開臍帯血数の増加が課題であろう。その為には採取施設への支持体制が重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Changes in the Clinical Impact of High-Risk Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch Combinations on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Apr;20(4):526-35.

2) Abe T, Shimada E, Takanashi M, Takamura T, Motoji K, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K. Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions. Transfusion. 2014 ;54(8):1953-60.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願 2014-232211

臍帯血および末梢血の凍結保存方法および凍結保存用溶液

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

臨床データ解析および臨床試験の遂行

分担研究者 寺倉精太郎（名古屋大学医学部附属病院血液内科 病院助教）

研究要旨： 成人血液悪性腫瘍に対して非血縁ドナーからの骨髄移植と臍帯血移植が同等の成績をもたらすことは複数の後方視的臨床研究によって示されているが、これまでに前方視的にこれを示した臨床研究は存在せず、患者選択バイアスの影響は否定し切れていない。これまで我々は臨床試験によってこの命題に関して答えを出すべく患者登録を進めてきた。また、臍帯血移植における最適な免疫抑制療法についてはこれまで明らかにされていない。そこで我々は日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて、臍帯血移植における至適免疫抑制療法について明らかにすべく臨床試験を開始している。

A. 研究目的

成人血液悪性腫瘍に対して非血縁ドナーからの骨髄移植（UBMT）と臍帯血移植（UCBT）が同等の成績をもたらすかどうかを検討する目的で、『成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究』を行う。

成人臍帯血移植における至適免疫抑制療法は明らかではない。これを明らかにするため、日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて、後方視的研究を行う。

B. 研究方法

前向き臨床研究のプロトコールを作成し、患者登録を行う。UBMTを施行することが適切と考えられる対象患者に対して、ドナー検索段階から介入し（仮登録）、ドナーが見つければUBMTを行い、適切なドナーが得られなければUCBTを行う（本登録）試験デザインである。こうすることによって均一な対象群に対してUBMT/UCBTを行い、比較することが可能になると考えた。UCBT症例を60例必要とする試験となった。

成人臍帯血移植における至適免疫抑制療法を検討する後方視的研究を計画した。すでに以前

行われた臍帯血の免疫抑制療法に関する試験のデータを含めて学会からデータを頂き、これを解析する計画とした。免疫抑制療法毎の移植片対宿主病発症率、治療関連死亡発生割合、全生存率などを検討し比較検討する。

（倫理面への配慮）

臨床研究の実施にあたっては「臨床研究に関する倫理指針」など関連する指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護を基本とし、科学的にも倫理的にも妥当な研究の計画を立て、実施した。当院の倫理審査および参加施設の倫理審査を受けた。

C. 研究結果

46施設の協力を得て、230例の仮登録症例を得た。その中から60例の本登録症例を得ることが出来た。これまで合計3回のモニタリング会議を経てデータの品質の確保に努めた。第3回の定期モニタリング会議を2015年1月31日に行い、進捗管理とともにデータの品質について検討し、大きな問題がないことを確認した。その後60例の本登録に到達し、参加施設に試験完遂の連絡をした。

成人臍帯血移植における至適免疫抑制療法を

検討する後方視的研究計画を作成した。当院の倫理審査委員会の承認を得て、学会から匿名化データを譲り受け、現在解析に取りかかっている。

D. 考察

今回我々は臨床試験を完遂することが出来た。今後最終症例の観察期間が終了するのを待って、最終データの固定を行い、解析・結果報告を行っていく。これによって前方視的試験で UBMT と UCBT の同等性が示されれば、より早期に UCBT を行うことが一般臨床において可能となる可能性がある。

UCBT における至適免疫抑制療法を明らかにするため、後方視的研究を開始した。現在データを得て、これを解析開始したところである。

E. 結論

UBMT と UCBT の前方視的比較を可能とする臨床試験を計画し、完遂した。現在最終解析の待機中である。

UCBT における至適免疫抑制療法を検討するため、後方視的試験を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imahashi N, Ohashi H, Terakura S, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Sawa M, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Nishida T, Kiyoi H, Watamoto K, Kohno A, Kasai M, Kato C, Iida H, Naoe T, Miyamura K, Murata M; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. *Ann Hematol*. 2015 Feb 15. [Epub ahead

of print] PubMed PMID: 25680895.

- 2) Imahashi N, Nishida T, Goto T, Terakura S, Watanabe K, Hanajiri R, Sakemura R, Imai M, Kiyoi H, Naoe T, Murata M. Simple and Efficient Generation of Virus-specific T Cells for Adoptive Therapy Using Anti-4-1BB Antibody. *J Immunother*. 2015 Feb-Mar;38(2):62-70.
- 3) Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchiyama S, Imai M, Sakemura R, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K, Tomita A, Kiyoi H, Nishida T, Naoe T, Murata M. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3 ζ Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8+ T Cells. *J Immunol*. 2015 Feb 1;194(3):911-20.
- 4) Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, Sakura T, Eto T, Ohashi K, Fukuda T, Taniguchi S, Mori S, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Okamoto S. Comparison of Cord Blood Transplantation with Unrelated Bone Marrow Transplantation in Patients Older than Fifty Years. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec 8. pii: S1083-8791(14)01394-9.
- 5) Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Miyamura K, Ito M, Takeshita K, Kato H, Toyokuni S, Nagao K, Ueda R, Naoe T. Dexamethasone palmitate ameliorates macrophages-rich graft-versus-host disease by inhibiting macrophage functions. *PLoS One*. 2014 May 7;9(5):e96252.
- 6) Terakura S, Nishida T, Inamoto Y, Ohashi H, Naoe T, Murata M. Successful unrelated cord blood transplantation for adult acquired aplastic anemia using reduced intensity conditioning without ATG. *Immunol Lett*. 2014 Jul;160(1):99-101.

2. 学会発表

- 1) Seitaro Terakura, Yoshiko Atsuta, Nobuhiro Tsukada, Takeshi Kobayashi, Masatsugu Tanaka, Junya Kanda, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Naoyuki Uchida, Satoshi Takahashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Yasuo Morishima, Koichi Miyamura Comparison of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in young adult leukemia 第76回日本血液学会総会、大阪、2014
- 2) Seitaro Terakura, Yoshiko Atsuta, Nobuhiro Tsukada, Takeshi Kobayashi, Masatsugu Tanaka, Junya Kanda, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Naoyuki Uchida, Satoshi Takahashi, Tokiko Nagamura-Inoue, Yasuo Morishima, Koichi Miyamura Comparison of outcomes of unrelated BM and CB transplants in young adult leukemia patients. An Updated Results of Japanese Registration Data 第56回米国血液学会総会, San Francisco, USA, 2014
- 3) Keisuke Watanabe, Seitaro Terakura, Susumu Uchiyama, Anton C. Martens, Tom van Meerten, Hitoshi Kiyoi, Tetsuya Nishida, Tomoki Naoe, Makoto Murata. Excessively High-Affinity Single-Chain Fragment Variable Region in a Chimeric Antigen Receptor Can Counteract T-Cell Proliferation. 第56回米国血液学会総会, San Francisco, USA, 2014
- 4) 寺倉精太郎、今橋伸彦、大橋春彦、宮尾康太郎、酒村玲央奈、澤正史、横畠恵美、倉橋信悟、小澤幸泰、西田徹也、清井仁、綿本浩一、河野彰夫、笠井雅信、加藤千明、飯田浩充、宮村耕一、村田誠非血縁骨髄移植後のキメリズム状態は前治療強度に影響され、再発の予測因子となりうる第37回日本造血細胞移植学会総会、神戸、2015

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得出願 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

適応拡大に向けた臍帯血移植の先進化による成績向上と普及に関する研究

同種移植後再発白血病に対する臍帯血移植の検討
研究分担者 虎の門病院 血液内科・医員 山本久史

研究要旨：同種移植後再発白血病に対する臍帯血移植の有効性と現状の問題点を検討するために、当院で同種造血幹細胞移植後の再発に対して2nd CBTを受けた76名の臨床的背景と移植成績を後方視的に解析した。対象76例の年齢中央値は52(19-71)歳で、71例(93%)が2nd CBT時に非寛解期であった。76例中59例で好中球生着が得られ、累積好中球生着率は77.6%であった。2年非再発死亡および再発の累積発症率は、それぞれ49.4%、36.2%であった。非再発死亡の内訳は約半数(42%)が細菌感染症を主因とした移植後早期の感染症死であった。生存例の観察期間中央値は移植後734(101-3023)日で、2年全生存率は16.1%であった。若年かつPS良好群(<50歳・PS 0-1 (n=27))において良好な生存率がみられた(2年全生存率:36%)。移植後早期の非再発死亡や生着不全は克服すべき課題であるが、臍帯血は有効な2ndドナーソースになりうる事が示唆された。

A. 研究目的

臍帯血移植(CBT)は難治性血液疾患に対する重要な治療選択肢として広く普及しているが、同種移植後再発白血病に対するCBTの安全性や有効性に関する情報は限られる。本研究では同種移植後再発白血病に対するCBTの治療成績を後方視的に解析し、その適応や至適移植方法の確立を探索することを目的とする。

B. 研究方法

2005年から2014年の期間で、同種造血幹細胞移植後の再発骨髄白血病に対して当院でCBTを施行した76名について臨床的背景と移植成績を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

当院の倫理審査委員会の承諾のもと本解析を行った。

C. 研究結果

対象76例の年齢中央値は52(19-71)歳で、原疾患はAML:68例(89%)、MDS/MPD:5例(7%)、CML:3例(4%)であった。初回ドナーソースは血

縁末梢血幹細胞/骨髄(rPB/rBM):23例(30%)、非血縁者間骨髄(uBM):23例(30%)、臍帯血(CB):30例(39%)であった。初回移植から再発および2nd CBTまでの期間はそれぞれ中央値で191(29-2586)日、370(56-2680)日であった。71例(93%)が2nd CBT時に非寛解期であり、43例(57%)において骨髄非破壊的前処置が用いられていた。76例中59例で好中球生着が得られ、累積好中球生着率は77.6%であった。生着不全17例の内訳は、3例が原病の早期再発、12例が早期非再発死亡、2例が拒絶であった。2年非再発死亡(NRM)および再発の累積発症率は、それぞれ49.4%、36.2%であった。NRMの内訳は約半数(42%)が細菌感染症を主因とした移植後早期の感染症死であった。生存例の観察期間中央値は移植後734(101-3023)日で、2年全生存率は16.1%であった。若年かつPS良好群(<50歳・PS 0-1 (n=27))において良好な生存率がみられた(2年全生存率:36%)。2nd CBTの前処置強度やGVHD予防法は生存率に有意な影響は与えなかった。

D. 考察

当院で同種造血幹細胞移植後の再発に対して2nd CBTを受けた76名の臨床的背景と移植成績を後方視的に解析した。多様な患者背景(年齢、非寛解症例、各種初回ドナーソースなど)に対して、2回目の同種移植としてCBTが提供されている現状が明らかになった。感染症を主因とした移植後早期のNRMや生着不全が克服すべき課題として抽出された。一方で比較的良好な生存率が得られる患者群も抽出され、臍帯血は有効な2ndドナーソースになりうる事が示唆された。

E. 結論

移植後早期のNRMや生着不全は克服すべき課題であるが、臍帯血は有効な2ndドナーソースになりうる事が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

Hisashi Yamamoto, Naoyuki Uchida, Naofumi Matsuno, Hikari Ota, Kosei Kageyama, Sachie Wada, Daisuke Kaji, Aya Nishida, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Masanori Tsuji, Yuki Asano-Mori, Go Yamamoto, Koji Izutsu, Kazuhiro Masuoka, Atsushi Wake, Akiko Yoneyama, Shigeyoshi Makino, Shuichi Taniguchi. Anti-HLA Antibodies Other than Against HLA-A, -B, -DRB1 Adversely Affect Engraftment and Nonrelapse Mortality in HLA-Mismatched Single Cord Blood Transplantation: Possible Implications of Unrecognized Donor-specific Antibodies. Biol Blood Marrow Transplant. Oct 2014;20(10):1634-1640.

H Yamamoto, N Uchida, N Matsuno, A Kon, A Nishida, H Ota, T Ikebe, N Nakano, K Ishiwata, H Araoka, S Takagi, M Tsuji, Y Asano-Mori, G Yamamoto, K Izutsu, K Masuoka, A Wake, A Yoneyama, S Makino and S Taniguchi. I.v. BU/fludarabine plus melphalan or TBI in unrelated cord blood transplantation for high-risk hematological diseases. Bone Marrow Transplantation. advance online publication, 26 January 2015

和文書籍

山本久史: ミニ移植. 白血病と言われたら一発症間もない患者さんとご家族のために一疾患・治療編. P165-169, 特定非営利法人全国骨髓バンク推進連絡協議会(東京), 2014.

2. 学会発表

Hisashi Yamamoto, Naoyuki Uchida, Kosei Kageyama, Sachie Wada, Daisuke Kaji, Aya Nishida, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Masanori Tsuji, Yuki Asano-Mori, Go Yamamoto, Koji Izutsu, Atsushi Wake, Shigeyoshi Makino, Shuichi Taniguchi. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and non-relapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. APBMT2014 (Oral).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

移植成績の解析と臨床試験の支援・遂行に関する研究

研究分担者 山口拓洋
所属 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

移植領域においては、複数のイベント（GVHD 発症、再発などの異なるタイプのイベントなど）が起こるが、その過程において死亡する可能性がある場合のモデル解析についてレビューした。特に、関心のあるイベントより死亡が先に起こってしまう場合、モデルでの取り扱いが厄介である。

A. 研究目的

移植領域においては、関心のあるイベントが再発の場合に、再発前に患者が死亡してしまうなどの競合イベントの問題が厄介である。モデルを用いた解析として、Fine and Gray (1999) の競合リスク回帰などの方法がよく用いられるが、それ以外の方法についてレビューを行い、移植領域への適用可能性について検討する。

B. 研究方法

Li and Lagakos (1997)、Ghosh (2000)などを参考に Cox 回帰モデルの拡張（WLW モデルの適用）についてまとめる。

C. 研究結果

WLW モデルは死亡を含む各イベントが起こるまでの時間をモデル化している (Wei, et al., 1989)。イベント k に対するモデルは、

$$\lambda_k(t|Z) = \lambda_{0k}(t) \exp(\beta Z)$$

と表される。GEE と同様の周辺アプローチであり、モデルが正しく特定化されれば、

イベント発生時間間の相関が誤特定されていても、ロバスト分散を用いることで妥当な推論が可能である。また、治療効果を表すパラメータ β については、例えばイベント毎で治療効果が異なる、すなわち $\beta = \beta_k$ と仮定してパラメータの変化の検討も可能である。

死亡を考慮したモデル化については、Li and Lagakos (1997) で検討されている。以下のハザードを定義する。 T_k は、イベント $k (\geq 1)$ が死亡かどちらか先に起こるまでの時間であり、死亡以外のイベントが先であれば $a_k = 1$ 、死亡が先であれば $a_k = 2$ とする。

- ・ 時点 t においてイベント k が死亡（どちらか先）が起こるハザード

$$h_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(t \leq T_k < t + \Delta t | T_k \geq t), \quad k \geq 1$$

- ・ 時点 t においてイベント k が起こるハザード

$$h_{k1}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(t \leq T_k < t + \Delta t, a_k = 1 | T_k \geq t), \quad k \geq 1$$

- ・ 時点 t 以前にイベント l が起き、時点 t においてイベント k が死亡が起こるハザード

$$h_{kp}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(t \leq T_k < t + \Delta t, a_l = 1 | T_k \geq t), k > 1$$

- ・ イベント k が起きる条件のもとで、時点 t においてイベント k が起こるハザード

$$h_{k|p}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \Pr(t \leq T_k < t + \Delta t | a_k = 1, T_k \geq t), k \geq 1$$

死亡以外に 3 つのイベントが起こる状況を想定し、WLW モデルにおけるデータの取り扱いに関して 4 つのシナリオを考える。

- ・ シナリオ I

$k=1$: イベント 1 に対応するハザード、
 $k=2$: イベント 2 に対応するハザード、…、
 $k=4$: 死亡に対応するハザード、と定義する。イベント k ($k=1,2,3$) が起こらない場合は、死亡時点で打ち切りとして扱う。

- ・ シナリオ II

イベントを、死亡以外のイベント k が死亡のいずれか早く起こったイベントとする。Finkelstein, et al. (1997) も同様のアプローチを提案している。

- ・ シナリオ III

シナリオ II と異なり、イベントとして死亡を用いるのは 1 時点のみとし、それ以降は死亡時点で打ち切りとして扱う。

- ・ シナリオ IV

シナリオ I と異なり、イベント k が起こらない場合は、時点 0 で打ち切りとして扱う (リスクセットに含まれない)。

一方、治療効果に関する検定統計量としては、例えば帰無仮説を

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_4 = 0$$

として、

$$Q_1 = \hat{\beta} / V_1^{1/2} \quad \hat{\beta} \text{ は共通と仮定した治療}$$

効果、 V_1 は $\hat{\beta}$ の分散

$$Q_2 = \tilde{\beta} / V_2^{1/2} \quad \tilde{\beta} \text{ は重み付き平均、} V_2 \text{ は}$$

$\tilde{\beta}$ の分散

$$Q_3 = \underline{\hat{\beta}}^T V^{-1} \underline{\hat{\beta}} \quad \text{いわゆるオムニバス検定、}$$

V は $\underline{\hat{\beta}}$ の分散共分散行列

が考えられる。

関心のある仮説と対応するシナリオとをセットで考えると、

- ・ 死亡までの時間に関心がある場合は、シナリオ I か II を用いて $\beta_4 = 0$ を検定すればよいし、死亡か他のイベントかどちらかが先に起こるまでの時間に関心があれば、シナリオ II か III を用いて $\beta_1 = 0$ を検定すればよい。いずれも関心があれば、シナリオ II を用いて $\beta_1 = \beta_4 = 0$ を検定することが可能である。
- ・ (死亡とそれ以外のイベントとを独立に考えることは問題があるが) 各イベント発生プロセスに関心がある場合は、シナリオ I を用いて $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$ を検定することが考えられる。
- ・ シナリオ II と III との違いは、治療効果を h_k に関して比較しているのか、 h_{kp} に関

して比較しているのかの違いである。

D. 考察

死亡などの競合危険が生じる場合のモデル解析については、Fine and Gray の競合リスク回帰が用いられることが多いが、今回検討した WLW モデルの拡張について、例えば、再発と死亡とを競合イベントとし取り扱った場合の移植データの解析に適用可能と考えられる。

E. 結論

移植データの競合イベントに対して競合リスク Cox 回帰モデル以外のモデル解析について検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, <u>Takahashi S</u> , Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H, Kodera Y; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease.	Ann Oncol.	Feb;25(2).	435-41	2014
Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Yasushi O, Miyamura K, <u>Takahashi S</u> Onizuka M, Atsuta Y, Suzuki R, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J.	Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Blood.	123	2325-2332	2014
Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Tojo A, <u>Takahashi S</u> .	Impact of sex incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies.	Bone Marrow Transplant.	49(5)	634-9.	2014
Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, Uchimaru K, Tojo A, <u>Takahashi S</u> .	Comparable long-term outcome of unrelated cord blood transplantation with related bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 45 years or older with hematologic malignancies after myeloablative conditioning.	Biol Blood Marrow Transplant.	20(8)	1150-5.	2014
Nakaya A, Mori T, Tanaka M, Tomita N, Nakaseko C, Yano S, Fujisawa S, Sakamaki H, Aotsuka N, Yokota A, Kanda Y, Sakura T, Nanya Y, Saitoh T, Kanamori H, <u>Takahashi S</u> , Okamoto S.	Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy.	Biol Blood Marrow Transplant.	20	1553-9	2014
Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Tojo A, <u>Takahashi S</u> .	Myeloablative unrelated cord blood transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: comparison with other graft sources from related and unrelated donors.	Ann Hematology	94	289-296	2015
Konuma T, Ooi J, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Kanamori H, Aotsuka N, Onishi Y, Yamaguchi H, Kozai Y, Nagamura-Inoue T, Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kato S, Asano S, <u>Takahashi S</u> .	Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan.	Haematologica.	99	e264-8	2014
Nakauchi Y, Yamazaki S, Napier SC, Usui JI, Ota Y, <u>Takahashi S</u> , Watanabe N, Nakauchi H.	Effective treatment against severe Graft-versus-Host Disease with allele-specific anti-HLA monoclonal antibody in a humanized-mouse model.	Exp Hematol.	43	79-88	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kato S, Konuma T, Tojo A, <u>Takahashi S</u> .	Hemorrhagic hepatic cyst after allogeneic bone marrow transplantation.	Int J Hematol.	100	214-5	2014
Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, <u>Takahashi S</u> .	Single-unit cord blood transplant for acute lymphoblastic leukemia and lymphoma using an intensified conditioning regimen of total body irradiation, high-dose cytarabine and cyclophosphamide.	Leuk Lymphoma.	Sep 8	i-3	2014
<u>Takahashi S</u>	Here comes the cord.	Blood Res.	49	209-10	2014
Suzuki R, Matsushita H, Kawai H, Matsuzawa H, Tsuboi K, Watanabe S, Kawada H, Ogawa Y, <u>Ando K</u> .	Identification of a novel SEPT9-ABL1 fusion gene in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia.	Leukemia Research Report,	3	54-57	2014
Matsushita H, Yahata T, Sheng Y, Nakamura Y, Muguruma Y, Matsuzawa H, Tanaka M, Hayashi H, Damdinsuren A, Onizuka M, Ito M, Miyachi H Pandolfi PP, and <u>Ando K</u> .	Establishment of a humanized APL model via the transplantation of PML-RARA-transduced human common myeloid progenitors into immunodeficient mice	PLoS ONE	9(11)	E111082	2014
Sato A, Nakamura N, Kojima M, Ohmachi K, Esteban JC, Kikuti YY, Numata H, Ohgiya D, Tazume K, Amaki J, Moriuchi M, Miyamoto M, Aoyama Y, Kawai H, Ichiki A, Hara R, Kawada H, Ogawa Y, <u>Ando K</u>	Clinical outcome of Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly in the rituximab era	Cancer Science	105 (9)	1170-1175	2014
Miyata T, <u>Ando T</u> , Hiragi H, Watanabe K, Yamamoto F, Vaughan DE, Kurokawa T, Oshima Y, van Ypersele de Strihou C, Takeuchi M.	Drug discovery in renal disease —towards a more efficient framework	Nat Rev Nephrol	10	290-6	2014
Eren M, Boe AE, Murphy SB, Place AT, Nagpal V, Morales-Nebreda L, Urich D, Quaggin SE, Budinger GS, Mutlu GM, <u>Miyata T</u> , Vaughan DE.	PAI-1-regulated extracellular proteolysis governs senescence and survival in Klotho mice	Proc Natl Acad Sci USA	111	7090-7095.	2014
Ibrahim AA, Yahata T, Onizuka M, Dan T, van Ypersele de Strihou C, <u>Miyata T</u> , <u>Ando K</u> .	Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 Activity Enhances Rapid and Sustainable Hematopoietic Regeneration	Stem Cells	32	946-58	2014
Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, <u>Miyata T</u> , Kurihara H, Matsusaka T, Reiser J, Nagata M.	Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via beta 1 integrin endocytosis	Am J Physiol Renal Physiol	308	F614-26	2015
Boe AE, Eren M, Morales-Nebreda L, Murphy SB, Budinger GR, Mutlu GM, <u>Miyata T</u> , Vaughan DE.	Nitric oxide prevents alveolar senescence and emphysema in a mouse model.	PLoS One	10	e0116504	2015