

造血幹細胞はニッチにおいて炎症に対する抵抗性を獲得すると仮定し、シグナル介入による人為的保護は 24-48 時間の持続で十分であると考えている。この仮説をアロ移植モデルおよびヒト細胞を用いた Xeno 移植モデルにおいて検証することが次なる重要課題である。

2. アロ細胞は、造血幹前駆細胞として移植することで、致死量照射レシピエントの早期の造血回復に寄与しうることが示された。4 種類のアロ細胞の混合によっても、複雑な免疫反応は観察されず、これは T 細胞や NK 細胞等の成熟免疫細胞を移植片中から除去したことによると考えられた。コンジュニック細胞を造血幹前駆細胞として共移植すると、アロ細胞の造血幹前駆細胞と長期に渡り混合キメラを維持することは意外であった。しかしながら、コンジュニック細胞を全骨髄細胞として移植することで、アロ細胞からの長期造血構築が抑制され、コンジュニック造血に収束したことから、全骨髄中に同系統の幹細胞造血を補強する活性の存在が示唆された。以上から、混合するアロ細胞が早期の造血を補完し、長期には特定ユニットからの単一ドナーキメリズムを実現、維持する移植モデルの確立に成功し、上記に掲げる目的を達成するための proof-of-concept を得た。
3. ヒト臍帯血においても、アロ細胞の混合物を造血幹前駆細胞として移植することで、レシピエントの早期の造血回復に寄与しうることが示された。合

計 4 種類のアロ細胞の混合によっても、複雑な免疫反応は観察されず、これは T 細胞や NK 細胞等の成熟免疫細胞を移植片中から除去したことによると考えられた。マウスで検討しえた、単一ユニットへの T 細胞の add-back 効果は、1 度試行した条件下（上記のグループ c）においてさらに $\sim 3 \times 10^5$ 個の単一ユニット由来 T 細胞を移植）では、T 細胞のみが骨髄内で増殖する結果となり、目的の達成には至らなかった。過剰なヒト T 細胞の NOG マウスへの投与は、xeno-GvHD の発症につながることから、至適 dose の調整が必要と考えられた。今後、混合するアロユニットの個数を増やした試行で、より早期の造血生着増強がみられるか、また、レシピエントマウスの長期観察によるキメリズムの推移の観察等、いくつかの追加実験を行い、臨床研究の妥当性を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

1. 照射後骨髄環境中には炎症が生じ、そこに暴露される移植後造血幹細胞は短時間のうちに造血再構築能を損なうことが明らかとなった。そこでは TNF- α が主要な役割を演ずることから、このシグナルから造血幹細胞を保護する手法が、造血回復の促進を可能にする新規移植法の開発につながるもの確証を得るに至った。
2. マウスモデルを用いてアロ細胞の混合物が、造血幹/前駆細胞の形で用いることで移植後早期の造血回復を補完できる事を示した。また、ひとつの単

位に T 細胞を残存させることで、長期造血においては、当該ユニットによる単一造血キメリズムに帰着することもあわせて証明した。

3. ヒト凍結臍帯血を用いて、アロ細胞の混合物が、免疫細胞を排した造血前駆細胞の形で用いることで移植後早期の造血回復の遅れを補完できる可能性を示した。これにより複数の臍帯血ユニットを製剤化し、臨床に用いるための道筋が明確となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi H, Ohashi T, Ida H. Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. *Journal of inherited metabolic disease* 2014.
- Nakahara F, Kitaura J, Uchida T, Nishida C, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Kagiya Y, Enomoto Y, Kawabata KC, Chen-Yi L, Komeno Y, Izawa K, Oki T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Heising B, Hattori K, Kitamura T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP-9 upregulation in leukemic cells. *Blood* 123: 3932, 2014
- Matsunawa M, Yamamoto R, Sanada M, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Yoshida K, Otsu M, Shiraishi Y, Miyano S, Isono K, Koseki H, Nakauchi H, Ogawa S. Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia* 28: 1844, 2014.
- Lee H, Lee JK, Park MH, Hong YR, Marti HH, Kim H, Okada Y, Otsu M, Seo EJ, Park JH, Bae JH, Okino N, He X, Schuchman EH, Bae JS, Jin HK. Pathological roles of the VEGF/SphK pathway in Niemann-Pick type C neurons. *Nature communications* 5: 5514, 2014.
- Lai CY, Yamazaki S, Okabe M, Suzuki S, Maeyama Y, Iimura Y, Onodera M, Kakuta S, Iwakura Y, Nojima M, Otsu M, Nakauchi H. Stage-specific roles for CXCR4 signaling in murine hematopoietic stem/progenitor cells in the process of bone marrow repopulation. *Stem Cells* 32: 1929, 2014.
- Itaba N, Wairagu PM, Aramaki N, Yasui T, Matsumi Y, Kono Y, Phan AN, Otsu M, Kunisada T, Nakamura Y, Okano H, Jeong Y, Shiota G. Nuclear receptor gene alteration in human induced pluripotent stem cells with hepatic differentiation propensity. *Hepatology research* 44: E408, 2014.
- Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples. *Experimental hematology* 42: 816, 2014.
- Higuchi T, Kawagoe S, Otsu M, Shimada Y, Kobayashi H, Hirayama R, Eto K, Ida H, Ohashi T, Nakauchi H, Eto Y. The generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from patients with infantile and late-onset types of Pompe disease and the effects of treatment with acid-alpha-glucosidase in Pompe's iPSCs. *Molecular genetics and metabolism* 112:44, 2014.
- Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Ohtsu M, Nakauchi H, Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Crawford BE, Brown JR, Ohashi T. Enzyme augmentation therapy enhances the therapeutic efficacy of bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type II mice. *Molecular genetics and metabolism* 111: 139, 2014.
- Abdul Razak SR, Baba Y, Nakauchi H, Otsu M, Watanabe S. DNA Methylation Is Involved in the Expression of miR-142-3p in Fibroblasts and Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem cells international* 2014:101349, 2014.
- Suzuki N, Yamazaki S, Yamaguchi T et al. Generation of engraftable hematopoietic stem cells from induced pluripotent stem cells by way of teratoma formation. *Mol Ther* 2013;21:1424-1431.
- Saka K, Kawahara M, Teng J et al. Top-down motif engineering of a cytokine receptor for directing ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *J Biotechnol* 2013;168:659-665.
- Saito T, Yano F, Mori D et al. Generation of Col2a1-EGFP iPS cells for

monitoring chondrogenic differentiation. *PLoS One* 2013;8:e74137.

- Razak SR, Ueno K, Takayama N et al. Profiling of microRNA in human and mouse ES and iPS cells reveals overlapping but distinct microRNA expression patterns. *PLoS One* 2013;8:e73532.
- Nishimura S, Manabe I, Takaki S et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metab* 2013.
- Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K et al. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 2013;92:431-438.
- Kon A, Shih LY, Minamino M et al. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 2013;45:1232-1237.
- Hirose S, Takayama N, Nakamura S et al. Immortalization of Erythroblasts by c-MYC and BCL-XL Enables Large-Scale Erythrocyte Production from Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports* 2013;1:499-508.
- Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling. *J Clin Invest* 2013;123:3802-3814.
- Hamanaka S, Ooehara J, Morita Y et al. Generation of transgenic mouse line expressing Kusabira Orange throughout body, including erythrocytes, by random segregation of provirus method. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;435:586-591.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, et al. In vivo imaging visualizes disordered platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood*. 2012;119(8):e45-56.
- Nakanishi M, Otsu M. Development of Sendai virus vectors and their potential applications in gene therapy and regenerative medicine. *Current gene therapy*. 2012;12(5):410-6.
- Kumano K, Arai S, Hosoi M, Taoka K, Takayama N, Otsu M, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from primary chronic myelogenous leukemia patient samples. *Blood*. 2012;119(26):6234-42.
- Lin HT, Otsu M, Nakauchi H. Stem

cell therapy: an exercise in patience and prudence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2013;368(1609):20110334.

2. 学会発表

- Takashi Ishida, Makoto Otsu, Satoshi Takahashi, Masaaki Higashihara, Hiromitsu Nakauchi. A New Strategy to Overcome the Cell Dose Barrier to Umbilical Cord Blood Transplants: A Proof of Early Hematopoietic Reconstitution By Combined Multiple Units of Allogeneic Stem/Progenitor Cells. *56th ASH Annual Meeting and Exposition*, December 6-9, 2014. San Francisco, U.S.A
- Huan-Ting Lin, Makoto Otsu, Hideki Masaki, Tomoyuki Yamaguchi, Axel Schambach, Kerstin Kaufmann, Manuel Grez, Taizo Wada, Akihiro Yachie, Hiromitsu Nakauchi. Ectopic gp91phox expression is detrimental to XCGD iPS cell-derived neutrophils. *The XXIInd Annual ESGCT Congress*. 2014.10.23-26. Hague, Netherlands.
- Mozhgan Khalaj Amirhosseini, Tomohiro Morio, Kohsuke Imai, Hiromitsu Nakauchi, Makoto Otsu. Modeling Platelet Abnormality in Wiskott Aldrich Syndrome using Patient-derived induced Pluripotent Stem Cells. *The XXIInd Annual ESGCT Congress*. 2014.10.23-26. Hague, Netherlands.
- Makoto Otsu. Patient-Specific iPS Cells as an Ideal Model System for Optimizing Gene Therapy Procedures. *33th International Congress of the ISBT*. 2014. 2014.6.1-5. Seoul, Korea.
- Lai C-Y, Yamazaki S., Onodera M., Kakuta S., Iwakura Y., Otsu M., Nakauchi H.: Roles for Cxcr4 signaling in murine hematopoietic stem progenitor cells in bone marrow repopulation. *第76回日本血液学会学術集会* 10月31日～11月2日、2014年、大阪
- Ishida T., Otsu M., Suzuki S., Higashihara M., Nakauchi H.: Stem cell protection in the inflammatory marrow environment. *第76回日本血液学会学術集会* 10月31日～11月2日、2014年、大阪
- Lai C-Y, Yamazaki S., Okabe M., Su

zuki S., Maeyama Y., Iimura Y., Ono dera 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

- 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
- Translation of stem cell science from bench to bedside.
Makoto Otsu
First International Medi-Bio Symposium of SIMS-IMSUT-WIS. 2013, Asan, Korea.
- Pleiotropic nature of hematopoietic stem cell responses to an inflammatory niche environment.
Makoto Otsu.
The 2nd Joint Global COE Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE, The Univ of Tokyo and Chiba Univ Global COE. 2013, Tokyo.
- Protection of hematopoietic stem cells from stress-induced functional impairment by very low-dose interleukin-1 stimulation.
Makoto Otsu et al.
The 20th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy. 2012, Paris.
- Pleiotropic nature of hematopoietic stem cell responses to an inflammatory niche environment.
Makoto Otsu.
The 2nd Joint Global COE Symposium of the IMSUT & RCAST Global COE, The Univ of Tokyo and Chiba Univ Global COE. 2013, Tokyo.

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

2. 発明の名称 : 造血幹細胞移植用の組合せ細胞製剤および生着促進剤並びにこれらの製造方法

1、分類 : 製剤、製法

2、出願国 : 日本

3、出願日 : 2013年10月10日

4、出願番号 : 特願2013-213024

5、出願人 : 国立大学法人東京大学

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 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

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

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 と MISK303 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。今後、臨床応用に向けた前臨床試験を開始するための準備として、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。

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、ならびに作用標的分子は未だ同定されていないが、活性が確認されている MISK303 の造血幹細胞に対する活性を評価した。無血清培養条件でサイトカインとして SCF、TPO、FLT3L を加えて 14 日間培養後、免疫不全マウスに移植したところ、MISK303 添加群において機能的な造血幹細胞が約 5 倍に増加していることが確認された。また、MISK303 に加えて、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 を加えたところ、造血幹細胞は 10 倍に増加していることが確認された。TCA3-1 についても 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が確認された。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 MISK303 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。本化合物は合成展開による化合物の最適化が終了

し、現在はその作用標的分子の検索を行っている。TCA3-1 については造血幹細胞増幅率をいち早く定量し、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 MISK303 の造血幹細胞に対する活性を免疫不全マウスへの移植の系においてその有効性を確認した。TCA3-1 に関しては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.

Miyagi S, Koide S, Saraya A, Wendt GR, Oshima M, Konuma T, Yamazaki S, Mochizuki-Kashio M, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Chiba T, Kitabayashi I, Nakauchi H and Iwama A. The Tif1 β -Hp1 system maintains transcriptional integrity of hematopoietic stem cells. **Stem Cell Reports** 2:145-152, 2014.

Muto T, Sashida G, Oshima M, Wendt GR, Mochizuki-Kashio M, Nagata Y, Sanada M,

Miyagi S, Saraya A, Kamio A, Nagae G, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Koseki H, Suzuki Y, Sugano S, Aburatani H, Ogawa S, and Iwama A. Concurrent loss of *Ezh2* and *Tet2* cooperates in the pathogenesis of myelodysplastic disorders. **J Exp Med** 210:2627-2639, 2013.

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)

岩間厚志 (2013) Regulation of hematopoietic stem cells by histone modifications. 第 36 回日本分子生物学会年会ワークショップ「細胞系譜とエピゲノムダイナミクス」12 月 (神戸)

Iwama A. (2013) Role of polycomb proteins in hematopoietic stem cells and myeloid malignancies. Stem Therapy Minisymposium at Lund University. May 8 (Lund, Sweden)

岩間厚志 (2012) 「ヒストン修飾による造血幹細胞の機能制御」シンポジウム「幹細胞の転写制御、エピジェネティック制御」第 33 回日本炎症・再生医学会 7 月 5 日 6 日 (福岡)

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・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
	立川(川名)愛	国立感染症研究所・室長

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、すでに無血清培地でのウイルス特異的T細胞の作製を目指した。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の確立も含めて合わせて目的とした。

B. 研究方法

まず、我々は共同研究者であるベイラー医科大学で開発された CTL 迅速培養法の技術を用いて、ウイルス特異的 CTL 培養法の技術を導入し検証した。ドナーPBMC を CMV 抗原(IE-1, pp65)、EBV 抗原(BZLF1, EBNA1, LMP2)、AdV 抗原(Hexon, Penton)の peptide mixture で刺激した後に、サイトカイン(IL4 + IL7)添加 CTL 培養液で約 10 日培養し、細胞数、表面マーカー、抗

原特異的 IFN γ 産生能等について、さらに詳細に検討した。その後、peptide mixtureを増やし、7ウイルス特異的T細胞を作製した。抗原ウイルス特異的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、CFSE-MLR 法として確立した。

C. 研究結果

我々は共同研究者であるベイラー医科大学で開発された 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 \times 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、PBMC20 \times 10⁶ 個から培養を始めて、9-12 日間で 112.7(32.4-251) \times 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。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 一様一致 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

簡便かつ安全に移植後問題となっている 7 種類のウイルスに対する特異的T細胞を無血清培養系で作製することが可能となった。さらには第三者ドナーからの CTL バンク構築に向けて、CTL の HLA 拘束性とアロ反応性の解析系の確立を行った。

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、主に急性 GVHD の発症とその関連病態、またこれらによる臓器障害に関与する多くの炎症性サイトカインのプロセッシングが、生体内のマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化に依存しており、さらに MMP 活性は、血液線維素溶解系(線溶系)因子プラスミンの生成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 の病態における線溶系因子群の機能解明を主な目的とし、これに関連した血液・免疫関連疾患病態の解明と新規治療法開発の基礎研究までをその範疇とする。

A 研究目的

本研究では、臍帯血移植の合併症の中でも最も重要かつ深刻な合併症である急性及び慢性 GVHD を中心に、その関連病態とされる中心静脈閉塞症や血栓性微小血管障害、さらには移植片対白血球効果における凝固・線溶系の機能、及びこれらの病態解明、またこれを基礎とした GVHD、血液疾患に対する新しい分子療法の開発の基礎研究までをその範疇とする。

B 研究方法

1 C57BL6 マウスの脾細胞を(C57BL6/BALB/c)F1 へと輸注し、急性 GVHD のモデルマウスを作製する。ここに線溶系阻害剤 YO-2 を連日投与する群とその溶媒投与群を作製し、血液、脾臓、骨髄等の病理組織標本の作製とその免疫特殊染色、各種組織細胞表面マーカーの発現、血中の各種 GVHD 関連サイトカイン濃度、MMP、線溶系酵素活性等を精査し、急性 GVHD の

病態における線溶系の機能解析、また線溶系を標的とした GVHD の分子療法の有効性を探る。

2 各種幹細胞移植後で急性 GVHD と診断された患者について、経時的に血中の一般検査所見、各種サイトカイン濃度、MMP、線溶系酵素活性、血液・組織中の各種組織細胞表面マーカーの発現等を精査し、急性 GVHD の重症度、臨床所見と線溶系との関連性を明らかにする。

C. 研究結果

本研究で、研究分担者らは、急性GVHD患者の血液中において、発症初期からその病勢に応じて、血液凝固・線溶系の亢進が認められ、これに伴って、GVHDの病態形成に関与する各種生体分子の細胞外ドメイン分泌を制御するMMPの活性化とTNF- α 、Fas-ligandやインターロイキン受容体等の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。さらに分担者からは、F1ハイブリッドのマウスモデルにおける急性及び慢性GVHDの誘導に成功し、急性GVHDマウスモデルの血液中においても同様のMMPの活性化とサイトカイン血中濃度増加が認められること、さらにMMP阻害剤、加えてMMP活性を上流から制御する、本研究グループ中の共同研究で開発された線溶系因子プラスミンの活性阻害剤の投与により、GVHDによって形成される各種臓器中の組織病変、脾臓、末梢血中のリンパ球構成、症状・重症度が、有意に改善することを明らかにした。またGVHDにおける骨髄球系細胞の重要性、そしてこのプラスミン阻害剤が、炎症性細胞動員と炎症性サイトカイン分泌の両者を抑制していることを明らかにした。またこの薬剤は、慢性骨髄性白血病の急性転化モデルにおいて、急性白血病細胞の増殖を抑制しており、移植片対白血病効果の増強作用を有する可能性を提示した他、GVHDのみならずTNF- α に関連した敗血症、炎症性腸疾患等の難治性・免疫性疾患モデルにおいてもその有用性が示唆された。

D. 考察

本研究の結果から、急性GVHDの病態において、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阻害が、GVHD病態におけるMMP活性を起点とした炎症性細胞動員と浸潤、そして炎症性サイトカインの作用に基づく、生体の組織傷害を抑制したことから、本研究で開発中のプラスミン阻害剤は、GVHDに対する新しいタイプの抗炎症、免疫抑制療法として、補助療法、代替療法として期待されるものと考えられた。またMMPによって、分

泌制御される多くの炎症性サイトカインをはじめとする生体因子は、TNF- α をはじめ多岐にわたっており、こうした因子が関与する多くの血液疾患を含む難治性・免疫性疾患に対しても、本薬剤の有効性が期待出来ることが示唆された。またMMP阻害剤は、欧米でのがんに対する臨床治験で明らかとなったその深刻な副作用もあって、臨床応用の道が事実上閉ざされた状況になっており、本研究は、MMP阻害剤に比肩しうる有用性を有していることから、本研究は、腫瘍性疾患に対する新しい分子標的薬開発の基礎研究としても重要な意義を有するものと考えている。

E. 結論

血液凝固・線溶系因子の活性は、急性GVHDの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、GVHDの新たな治療法として期待出来る。また本研究により、血液凝固・線溶系因子の活性は、敗血症や炎症性腸疾患をはじめとする炎症性疾患の病態にも関与していること、さらにプラスミン阻害剤がGVHDのみならず多くの免疫・難治性疾患の治療薬としての可能性を示唆した

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 Vasular 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
1. 特許取得
発明の名称：炎症性疾患治療剤
整理番号：COP-04115
発明者：服部浩一、津田裕子、服部・ハイジツヒ・ベアテ
出願人：学校法人神戸学院
出願日：2011/9/27
出願番号：特願 2011-211450
出願国：日本
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
(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。2014年1月に造血幹細胞移植のための法律が全面施行され、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。

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平成 26 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、成人に使用できる細胞数の多い臍帯血公開数の増加が課題である。(2) 新体制に移行する中でバンク数が 6 か所となった。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。従来の枠組みから平成 26 年度は新体制に移行し相互に協力しつつ事業を行ってきた。現在は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援体制が重要と考える。

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

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

移植データの統計解析においてはいわゆる競合イベントの問題が存在する。競合イベントに対する回帰モデルとしてよく用いられているのが Fine and Gray (1999) が提案した Subdistribution hazard model であるが、それ以外にも利用可能と考えられる統計モデルが存在する。いくつかのモデルの移植データの適用可能性について検討した。

A. 研究目的

平成 24 年度は、Klein and Andersen (2005) が競合イベントの累積発症率関数の擬似観察値に対する回帰モデル (Regression model of competing risks data based on pseudo-values of the cumulative incidence function) を実際の臍帯血移植データを用いて、試行的に解析を試み実データへの適用可能性について検討した。平成 25 年度は、共変量の影響の線形性の仮定を緩めて、スプライン関数を用いてノンパラメトリックに共変量の効果を推定する方法を整理した。平成 26 年度は、複数のイベント発生が同時に考慮可能な Cox 回帰モデルの拡張 (WLW モデルの適用) についてまとめた。

B. 研究方法

考慮する各モデルについて、特徴をまとめ
たとえば、統計パッケージ SAS を用いたプログラムやマクロを作成し、実データに適用した。Fine and Gray (1999) の方法などとの比較も試み、ソフトウェアのデータへ

の適用可能性について検討した。

C. 研究結果

Klein and Andersen (2005) のモデルについては、SAS マクロを作成し、実データに適用した。Cumulative incidence function の推定などについては、Fine and Gray (1999) の方法などの方法と結果に大きな違いはみられなかった。

複数のイベントを同時に考慮可能な WLW モデル (Wei, *et al.*, 1989) については、SAS Proc Phreg をもとに、プログラムを作成し、実臨床データへの適用を試みた。

Cox 回帰モデルをベースにした共変量効果の非線形性の検討については、制限付き 3 次スプライン関数を考慮し具体的な SAS プログラムを作成した。

D. 考察

Klein and Andersen (2005) の方法は Cumulative incidence function を直接モデル化する方法であり、モデルの自由度が大きい。パラメータ推定は一般化推定方程式 (GEE) を用いることで問題なく行うこ

とが可能であり、また、GEE についてはたくさんの先行研究が存在することからその性能について十分明らかであるという利点がある。WLW モデルの拡張については、例えば再発と死亡（までの時間）を競合イベントと取扱いそれらを同時にモデル化するなどにより、移植データの解析に適用可能と考えられる。スプライン関数を用いた共変量効果の検討は、共変量が線形で効いてくるという強い仮定を必要としないため、予後因子解析、特に、カットポイントの決定などに有用と考えられる。今後の移植データへのさらなる適応が臨まれる。

E. 結論

移植データの競合イベントに対する回帰モデルの検討を行い、Fine and Gray のモデルなどとの比較検討を行った。それぞれのモデルの仮定は異なり、また、モデル化の目的も異なることから、結果の解釈には注意が必要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *International Journal of Hematology* 2012; 96(1): 84-93.

Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T, Ando M, Hirashima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H. Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on acute kidney injury network criteria. *Internal Medicine* 2012; 51(16): 2105-10.

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

Ⅲ. 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, <u>Taniguchi S</u> , 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, <u>Miyamura K</u> , <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, Uchimaruk 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, Uchimaruk 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
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>	Effect of ABO Blood Group Incompatibility on the Outcome of Single-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning.	Biol Blood Marrow Transplant.	20	577-592 doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.563. [Epub ahead of print]	2013
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, Asano S, Tojo A, <u>Takahashi S.</u>	Single-Unit Cord Blood Transplantation after Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Myeloablative Conditioning for Myeloid Malignancies Not in Remission.	Biol Blood Marrow Transplant.	20	396-401 doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.555. [Epub ahead of print]	2013
Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, <u>Takahashi S.</u>	Pretransplant hyperferritinemia has no effect on the outcome of myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia and myelodysplastic syndrome.	Ann Hematol.	9 3	1071-72 doi;10.1007/s00277-013-1932-9	2014
Tanaka J, Morishima Y, Takahashi Y, Yabe T, Oba K, <u>Takahashi S</u> , <u>Taniguchi S</u> , Ogawa H, Onishi Y, <u>Miyamura K</u> , Kanamori H, Aotsuka N, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y.	Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission.	Blood Cancer J.	3	e164; doi: 10.1038/bcj.2013.62.	2013
Mae H, Ooi J, <u>Takahashi S</u> , Kato S, Kawakita T, Ebihara Y, Tsuji K, Nagamura F, Echizen H, Tojo A.	Acute kidney injury after myeloablative cord blood transplantation in adults: the efficacy of strict monitoring of vancomycin serum trough concentrations.	Transpl Infect Dis.	15	181-186 doi;10.1111/tid.12038	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, Ohashi K, Fujisawa S, Yokota A, Fujita H, Nakaseko C, Sakura T, Nannya Y, <u>Takahashi S</u> , Kanamori H, Kanda Y, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy.	Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies.	Biol Blood Marrow Transplant.	19	486-91 doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.007. Epub 2012 Dec 16	2013
Kanda J, Atsuta Y, Wake A, Ichinohe T, <u>Takanashi M</u> , Morishima Y, <u>Taniguchi S</u> , <u>Takahashi S</u> , Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Aotsuka N, Onishi Y, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kanda Y.	Impact of the direction of HLA mismatch on transplant outcome in single unrelated cord blood transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant	19(2)	247-54	2013
Nishimura I, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A, Tajima Y, Goto H, Zhu D, Nakayama-Hosoya K, Iriguchi S, Uemura Y, Shimizu T, Takayama N, Yamada D, Nishimura K, Ohtaka M, Watanabe N, <u>Takahashi S</u> , Iwamoto A, Koseki H, Nakanishi M, Eto K, Nakauchi H	Generation of rejuvenated antigen-specific T cells by reprogramming to pluripotency and redifferentiation.	Cell Stem Cell.	Jan 3;12(1)	114-26	2013
Kanda J, Ichinohe T, Kato S, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, <u>Taniguchi S</u> , <u>Takahashi S</u> , Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, <u>Miyamura K</u> , Kanda Y.	Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction.	Leukemia.	18.Jul	doi: 10.1038/leu.2012.203.	2012
Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, <u>Taniguchi S</u> , <u>Takahashi S</u> , Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, <u>Takanashi M</u> , Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S; for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	18(5)	780-787.	2012
Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, <u>Taniguchi S</u> , <u>Takahashi S</u> , Okada M, Sakamaki H, Azuma H, <u>Takanashi M</u> , Kodo H, Kai S, Nagamura-Inoue, Kato K, Kato S for the Japan Cord Blood Bank Network.	Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan.	Leukemia.	26(7)	1482-6	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ebihara Y, <u>Takahashi S</u> , Mochizuki S, Kato S, Kawakita T, Ooi J, Yokoyama K, Nagamura F, Tojo A, Asano S, Tsuji K.	Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen in adolescent and young adult patients with hematologic malignancies: a single institute analysis.	Leuk Res.	36(2)	128-31	2012
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
<u>Miyata T</u> , <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
Kawada H, Kaneko M, Sawanobori M, Uno T, Matsuzawa H, Nakamura Y, Matsushita H, <u>Ando K</u> .	High concentrations of L-ascorbic acid specifically inhibit the growth of human leukemic cells via downregulation of HIF-1 α transcription.	PLOS ONE,	8(4),	e2717 doi:10.1371/journal.pone.0062717	2013
Ibrahim AA, Yahata T, Takanashi T, Hiyama K, Onizuka M, Dan T, van Ypersele de Strihou C, <u>Miyata T</u> , and <u>Ando K</u> .	Inhibition of plasminogen activator inhibitor type-1 activity enhances rapid and sustainable hematopoietic regeneration.	Stem Cells	Oct 24.	1577	2013
Miyamoto M, Onizuka M, Machida S, Toyosaki M, Amaki J, Aoyama Y, Kawai H, Sato A, Hayama N, Ogawa Y, Kawada H, <u>Ando K</u> .	ACE deletion polymorphism is associated with a high risk of non-infectious pulmonary complication after stem cell transplantation.	Int J Hematol,	99(2):	175-83,	2013
Kawamata T, Jun L, Sato T, Tanaka M, Nagaoka H, Agata Y, Toyoshima T, Yokoyama K, Oyaizu N, Nakamura N, <u>Ando K</u> , Tojo A, Kotani A.	Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through downregulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor.	Blood	119,	3123-3127	2012