

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 11 日現在

機関番号：12601  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21591234  
 研究課題名（和文）白血病増殖及び臍帯血移植生着過程における造血ニッチ構成細胞の機能解析  
 研究課題名（英文）Functional differences between malignant niche on the process of leukemia/lymphoma progression and hematopoietic stem cell niche on the process of cord blood graft engraftment  
 研究代表者 高橋 聡（TAKAHASHI SATOSHI）  
 東京大学・医科学研究所・准教授  
 研究者番号：60226834

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、白血病・リンパ腫病態における腫瘍細胞の組織微小環境(悪性ニッチ)の重要性を明らかにした。悪性ニッチを構成する生体分子の一つであるプラスミンは、マトリックスメタロプロテイナーゼの活性化とこれに伴う造血因子の細胞外ドメイン分泌、そして単球・マクロファージ系細胞のニッチ内への動員と血管新生因子供給を介して腫瘍増殖の起点として機能していること、さらにその活性は、白血病・リンパ腫治療の新たな分子標的となる可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Malignant niche plays a key role for leukemia/lymphoma progression. The main fibrinolytic enzyme, Plasmin (Plm), can activate matrix metalloproteinases and promotes ectodomain shedding of hematopoietic growth factors and mobilization of monomyelocytic lineage cell which can supply angiogenic factors into tumor tissue. This study suggested a new role of protease, like MMP or Plm, in the pathogenesis of leukemia/lymphoma and possibilities of these proteases as new targets of novel molecular therapy.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2009 年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2010 年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 2011 年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植学、臍帯血移植、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）  
造血ニッチ、血液凝固系、線維素溶解系、プラスミン阻害剤

## 1. 研究開始当初の背景

臍帯血移植は既に広く行われており、わが国における累積移植数は 5000 例を超えようとしている。一方、移植後の原疾患再発の克服は依然として同種移植

療法の最大のテーマであり、骨髄移植と比べて低い生着率および造血回復遅延の改善が臍帯血移植の安全性を向上させるための重要な課題でとなっている。造血幹細胞の未分化性の維持や分化・増殖をコントロールする

造血微小環境（ニッチ）の重要性に関する認識が進み、ストローマ細胞、骨芽細胞、血管内皮細胞等の非造血系細胞としてニッチ構築に関与する細胞群と幹細胞・前駆細胞を含む造血系細胞群とが主要な構成因子であることが知られている。また、組織解析等から「白血病ニッチ」の存在が示唆されており、白血病幹細胞とともに白血病骨髄を形成することが明らかになっている。半致死的な治療を前処置としておこなった後に幹細胞を移植する現行の造血幹細胞移植療法では、いかに効率よく白血病ニッチを破壊した後に、正常な造血ニッチを回復させるか、という観点からの改良が理論的には可能である。しかしながら、造血ニッチと白血病ニッチとの相違点については未だ不明な点が多い。

造血系細胞の細胞動員因子である顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、ケモカイン CXCL12・SDF-1 や血管内皮増殖因子(VEGF)、胎盤成長因子(PlGF)等の血管新生因子、あるいは抗癌剤、放射線照射等の生理学的ストレスによるマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の活性化が、造血因子 Kit-ligand の膜型から可溶性へとプロセッシングを介して、生体内の造血幹細胞の分化増殖、末梢組織中へと動員することが解ってきた。またストレス後の骨髄組織再生過程の解析から、骨髄中には幹細胞が静止期で存在する骨芽細胞ニッチと分化成熟を開始する血管ニッチとが存在すること、幹細胞の動員が細胞の分化成熟と強い関連性を有することも報告されている。MMPの活性化は、末梢組織の再生及び血管新生においても重要であり、骨髄由来細胞の一部は組織中で VEGF をはじめとする血管新生因子、あるいは CXCL12 等のケモカインの供給源として機能していること、骨髄由来の VEGF 受容体-1(VEGFR1)陽性細胞の中で特に CXCR4 陽性 VEGFR1 陽性の細胞群が、アンギオポエチン-2 を産生し、他の骨髄由来細胞群との相互作用を保持しながら、血管新生を促進することも報告された。これらのヘマンジオサイトは、造血幹細胞の骨髄へのホーミング、そして生着した幹細胞の分化増殖、造血ニッチを含めた造血機構再構築の一連の過程に深く関与していると考えられている。白血病をはじめ

めとする造血器腫瘍性疾患においては、悪性細胞増殖を容認する造血ニッチに何らかの障害が生じていることが予想され、造血ニッチの HUB として制御機能を担うこの細胞に、質的あるいは量的異常が存在する可能性がある。また、ヘマンジオサイトの刺激因子と目されるストローマ由来の SDF-1 や VEGF、PlGF、またこれらの受容体の血中濃度ないしは組織中の発現などについては、正常人と白血病患者の末梢血、骨髄組織には相違のあることが一部既に報告されており、こうした事象も正常造血ニッチと白血病ニッチとの機能、構成等の違いを反映しているものと考えられる。

## 2. 研究の目的

- 1) 白血病・リンパ腫のマウスモデルを作製し、正常対照群と造血系細胞動員因子・細胞増殖因子の血中濃度、また正常骨髄、およびモデル骨髄における各種因子の産生能を比較する。
- 2) 白血病・リンパ腫のマウスモデルの骨髄細胞外環境の構造・構成細胞の性状と機能を解析し、正常骨髄、およびモデル骨髄間の相違を明らかにする。
- 3) 白血病・リンパ腫のマウスモデルに対する MMP 阻害剤、抗線溶剤をはじめとする蛋白分解酵素阻害剤、造血系細胞動員因子・細胞増殖因子抗体、線溶系因子の効果を明らかにし、その有効性について検討する。
- 4) 各種造血幹細胞を用いた細胞移植療法における造血器悪性疾患別の移植後再発率、および生着率について、臨床データを明らかにする。
- 5) 患者と正常対照群で造血系細胞動員因子・細胞増殖因子の血中濃度、また正常骨髄、および造血器腫瘍患者骨髄における各種因子の産生能を比較する。
- 6) 骨髄細胞外環境の構造・構成細胞の性状と機能を解析し、健常者と造血器腫瘍患者との相違を明らかにする。
- 7) 正常および造血器腫瘍患者由来の骨髄ストローマ細胞の培養により、骨髄細胞外環境、造血ニッチの機能上の相違を明らかにする。
- 8) *in vitro* において、上記ストローマ細胞と正常造血幹細胞および白血病細胞との相互作用とホーミング機構の詳細を解明する。
- 9) MMP 阻害剤、抗線溶剤をはじめとする蛋白分解酵素阻害剤、造血系細胞

胞動員因子・細胞増殖因子抗体、線溶系因子等による正常または造血器腫瘍患者における細胞増殖因子産生への影響、造血ニッチ細胞構成、骨髄細胞外環境の性状変化について検討する。

### 3. 研究の方法

- 1) 各種マウス白血病・リンパ腫細胞を各種凝固・線溶系因子遺伝子欠損及びこれらの野生型あるいは近交系マウスの皮下または静脈内へ移植する。
- 2) (1)の処置後、2-3日間隔でマウス血漿を採取し、血管新生因子あるいは造血因子、ケモカイン、各種 MMP、線溶系因子等の濃度あるいは活性を測定、検出する。
- 3) (1)の処置後、腫瘍発育の状況と末梢血球数を 2-3 日毎に記録し、1 週間毎に、マウス各種臓器及び腫瘍を摘出し、これらの病理組織所見を精査する。
- 4) (3)で作製した切片について、免疫学的特殊染色を施行し、各種臓器組織中の血管新生、腫瘍細胞あるいはその周囲の集簇細胞の性状、骨髄内外の MMP あるいは線溶系因子活性、サイトカイン局在等について精査する。
- 5) (1)の処置後、各群マウスに連日で、プラスミン活性阻害剤または PAI-1 阻害剤、さらに tPA あるいは uPA を投与する群を作製する。対照群には溶媒のみを投与する群を作製する。
- 6) (5)の処置後、2-3 日間隔でマウス血漿を採取し、血管新生因子あるいは造血因子、ケモカイン、各種 MMP、線溶系因子等の濃度あるいは活性を検出する。
- 7) (5)の処置後、腫瘍増殖の状況と末梢血球数を 2-3 日毎に記録し、1 週間毎に、マウス各種臓器及び腫瘍を摘出し、これらの病理組織所見を精査する。
- 8) 造血器悪性疾患別に、東大医科研附属病院において同一レジメンの下で実施された各種造血幹細胞移植の移植後再発率について、臨床解析をおこなう。さらに、移植後の白血病再発について、再発率の増加にかかわる因子について統計的手法を用いて抽出する。
- 9) 造血器腫瘍患者と正常対照群の末梢血液を採取し、血漿成分を凍結保存する。患者についてはその重症度、病期、治療の有無等を把握し、最終的にこれらで分類、評価可能な状態にしておく。患者データについては個人情報保護の観点からその管理には細心の注意を払う。
- 10) 各群血漿中の CXCL12 をはじめとするケモカイン、Kit-ligand 等の細胞増殖性サイトカイン、VEGF、PlGF 等の血管新生因子、MMP-2、MMP-9、ProMMP-9 等の蛋白分解酵素群、プラスミノゲン (Plg)、組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA)、ウロキナーゼ型 PA (uPA) 等の線溶系因子群を ELISA 法等により測定する。また可能であれば、同一患者の経時的サンプリングを行い、病勢と生体因子濃度との関連性を精査する。
- 11) 造血器腫瘍患者と正常対照群の骨髄組織を採取し、病理組織切片を作製する。これらを CXCL12、CXCR4 をはじめとするケモカインとその受容体、VEGF、PlGF、VEGF 受容体-1 (VEGFR1)、VEGFR2 等の血管新生因子とその受容体、VLA-4、CD144、VCAM-1 等の接着分子、MMP-9、MMP-2 等の蛋白分解酵素、Plg、tPA、uPA 受容体 (uPAR) 等の線溶系因子等に対する抗体を使用し、免疫組織特殊染色を行い、主に骨髄細胞外環境の構造、性状について詳細を把握する。
- 12) 造血器腫瘍患者と正常対照群の骨髄細胞を採取し、CXCR4 等のケモカイン受容体、VEGFR1、VEGFR2 等の血管新生因子受容体、VLA-4、VCAM-1 等の接着分子、PDGF 受容体、CD24、CD44、Stro-1 等の間葉系細胞表面抗原、uPAR 等の線溶系因子受容体等に対する抗体を使用し、フローサイトメーターによる細胞表面マーカー解析を行い、採取骨髄細胞中の陽性比率、各分画の共発現の状況等を精査する。また可能であれば、同一患者の経時的サンプリングを行い、病勢と末梢血単核球成分との関連性を精査する。3.及び 4.のデータとの関連性についても検討する。
- 13) さらに上記の各分画についてフローサイトメーターにより細胞を分離採取し、これらを一定期間培養することにより、その培養上清中のケモカイン、サイトカイン、アンジオポイエチン-2 (Ang-2) を含む血管新生因子、蛋白分解酵素、線溶系因子群を ELISA 法、ウェスタンブロット法、ザイモグラフィ等で測定、検出する。

#### 4. 研究成果

代表者らは、生体中のMMPの活性化を起点としたKit-ligandをはじめとする造血因子の細胞外ドメイン分泌(プロセッシング)の促進と共に、分化・増殖、そして骨髄より動員される骨髄由来のCD11b陽性F4/80陽性細胞が、T細胞由来の白血病・リンパ腫細胞周囲の微小環境中に集簇し、血管内皮増殖因子等の血管新生因子やさらなるMMPの産生を通じて、これらの腫瘍増殖に関与することを明らかにした。さらに代表者らと神戸学院大学との共同研究で見出された新規プラスミン阻害剤は、各種プロテアーゼの活性化を上流より阻害し、これらのT細胞性白血病・リンパ腫の増殖を抑制することを報告した。このことは、血液凝固・線維素溶解系因子群の血液腫瘍性疾患病態における新たな機能ばかりでなく、腫瘍増殖における骨髄由来細胞の重要性を示している。代表者らはマウスB細胞、形質細胞由来の細胞株によるマウス骨髄腫モデルを確立し、前出のプラスミン阻害剤、そして昨年度に有効性を確認したMMP阻害剤との併用療法の有効性について精査中である。本研究成果は多発性骨髄腫の新規分子療法開発の基礎研究としても重要な意味を有している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodaera 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.* 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
2. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, Kurokawa M, Takahashi S, Ooi J, Shimizu T, Yokota A, Yoshida F, Fujimaki K, Kanamori H, Sakai R, Saitoh T, Sakura T, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011 Mar;93(3):375-82. Epub 2011 Mar 19.
3. Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, Morishima Y, Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y. Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):771-8. Epub 2011 May 15.
4. Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jan;47(1):95-100. doi: 10.1038/bmt.2011.23. Epub 2011 Feb 28.
5. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia.* 25:259-65, 2011
6. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(6):841-51. 2011
7. Sato A, Ooi J, Takahashi S, Tsukada N, Kato S, Kawakita T, Yagyu T, Nagamura

- F, Iseki T, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 46(2):257-61. 2011
8. Piao JH, Hasegawa M, Heissig B, Hattori K, Takeda K, Iwakura Y, Okumura K, Inohara N, Nakano H: Tumor necrosis receptor-associated factor (Traf)2 controls homeostasis of the colon to prevent spontaneous development of murine inflammatory bowel disease, *J Biol Chem*, (151: 17879-17888, 2011)
  9. Nakasone H, Kanda Y, Takasaki H, Nakaseko C, Sakura T, Fujisawa S, Yokota A, Yano S, Usuki K, Maruta A, Abe D, Hoshino T, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. Prophylactic impact of imatinib administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft versus host disease in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Leukemia.* 24 (6): 1236-9, 2010.
  10. Aoki N., Yokoyama R., Asai N., Ohki M., Ohki Y., Kusubata K., Heissig B., Hattori K., Nakagawa Y., and Matsuda T. Adipocyte-Derived Microvesicles Are Associated with Multiple Angiogenic Factors and Induce Angiogenesis *in Vivo* and *in Vitro*. *Endocrinology* 151 : 2567-2576,2010
  11. Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, Sato Y, Ishihara M, Ohki M, Hattori K. Role of Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 for tissue regeneration. *Histology & Histopathology*, 25.765-770.2010
  12. Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Rosenkvist J, Gritli I, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, Heissig B, Hattori K: Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration *Blood*, 115: 4302-4312 2010.
  13. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, Sakai R, Hagihara M, Yokota A, Oshima K, Tsukada Y, Tachibana T, Nakaseko C, Fujisawa S, Yano S, Fujita H, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group of Cell Therapy. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 84 (12):809-14, 2009.
  14. Konuma T, Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Nagamura-Inoue T, Uchimar K, Iseki T, Tojo A, Yamaguchi T, Asano S. Myeloablative unrelated cord blood transplantation for acute leukemia patients between 50 and 55 years of age: single institutional retrospective comparison with patients younger than 50 years of age. *Annals of Hematology.* 2009; 88(6):581-8.
  15. Konuma T, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Sato A, Monma F, Kasahara S, Uchimar K, Iseki T, Tojo A, Asano S. Second myeloablative allogeneic stem cell transplantation (SCT) using cord blood for leukemia relapsed after initial allogeneic SCT. *Leuk Res.* 2009 Jun;33(6):840-2.
  16. Yazaki S, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H. Incidence and Risk Factors of Early Bacterial Infections after Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009 Apr;15(4):439-46.
  17. Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Kato S, Kasahara S, Sato A, Monma F, Nagamura F, Iseki T, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Mar;43(6):455-9.
  18. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, and Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid

- leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 2009; 113: 2096-2103.
19. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, **Takahashi S**, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, and Kato S, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood*, 2009 Feb 19; 113 (8): 1631-8.
  20. Heissig B, Ohki M, Ishihara M, Tashiro Y, Nishida C, Gritli I, Rosenkvist J, **Hattori K**. Contribution of the Fibrinolytic Pathway to Hematopoietic Regeneration. *Journal of Cell Physiology*, 2009. 221(3):51-5 2009
  21. Sato Y, Ohki Y, Akiyama H, Rosenkvist J, Gritli I, Okumura K, Ogawa H, Heissig B, **Hattori K**, Ohsaka A : Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 reduces neutrophil accumulation during G-CSF-induced neoangiogenesis. *Cytometry Res.* 19(2):53-62,2009
- [和文雑誌] (計 18 件)
1. 河北敏郎、**高橋 聡** : 再生不良性貧血における同種造血幹細胞移植の位置づけ 特集／骨髄不全診療の新しい展開、血液内科 63 (2) 172-178、2011
  2. 加藤せい子、**高橋 聡** : 2. G-CSFのエビデンス 2) 医科研の臍帯血移植における細菌感染症に対する管理[診療のコツ]. 症例とエビデンスに学ぶ造血細胞移植と感染症. 217-219、2011 医薬ジャーナル社
  3. **高橋 聡** : 1. 臍帯血移植 ～最近の動向～、特集／造血幹細胞移植の新たな展開、血液フロンティア 21 (3) 21-30、2011
  4. **高橋 聡** : 1. 臍帯血移植 ～最近の動向～、特集／造血幹細胞移植の新たな展開、血液フロンティア 21 (3) 21-30、2011
  5. 服部浩一、佐藤亜紀 : 造血幹細胞動態と血管新生制御機構、診断と治療社、血管再生治療、38-45. 2012
  6. 服部浩一、西田知恵美 : 線溶系を起点とした造血制御機構、医薬ジャーナル社、血液フロンティア、Vol21. 57-64. 2011
  7. 服部浩一、佐藤亜紀 : 凝固・線溶系活性調整による血管新生制御機構、メデイカルレビュー社、血管医学 Vol12 65-70 2011.
  8. 服部浩一、西田知恵美 : 血液線維素溶解因子による骨髄細胞の動態制御 中外医学社 Annual Review2011 血液 187-195
  9. **高橋 聡** : 7. MDSに対する造血細胞移植 : 適応の拡大と前処置・ドナーソースに関する最近の知見、特集／骨髄異形成症候群 (MDS) 一病態の解明と克服に向けた進歩、血液・腫瘍科 61 (6) 672-677、2010
  10. 服部浩一、佐藤亜紀 : 骨髄異形成と造血微小環境の異常 Dysfunction of bone marrow microenvironment in myelodysplasia 血液・腫瘍科 科学評論社 61:660-666, 2010
  11. 服部浩一、田代良彦 : 造血幹細胞ニッチにおける MMP-9 の役割 生化学 第 82 巻 第 10 号 979-984 2010
  12. 服部浩一、西田知恵美 : 線維素溶解系による造血幹細胞ニッチの制御機構. 日本血栓止血学会雑誌 21 : 27-31, 2010
  13. **高橋 聡** : 臍帯血ユニット選択基準. ガイドラインパースペクティブ 造血幹細胞移植. 28-38. 2009 医薬ジャーナル社.
  14. 小沼貴晶、**高橋 聡** : 移植前治療の毒性対策 (放射線治療も含めて). 白血病治療マニュアル (改訂第 3 版) 231-237. 2009 南江堂.
  15. 服部浩一、西田知恵美 : MT1-MMP と RECK はヒト CD34 陽性造血前駆細胞の定着, 放出, 動員に関与する. 分子細胞治療 8 : 74-75, 2009
  16. 服部浩一、石原誠人、西田知恵美, Heissig Beate : 癌増殖過程における骨髄由来細胞と微小環境とのクロストーク. 実験医学 増刊-癌と微小環境 27 : 143-148, 2009
  17. 服部浩一、田代良彦 : 骨髄由来細胞動員を介した組織再生制御機構. 生物物理化学 53 : 109-114, 2009
  18. 服部浩一、西田知恵美, Heissig Beate : 骨髄由来細胞による癌転移及び血管新生ニッチの形成機構. 血管医学 10 : 341-347, 2009

[学会発表] (計 16 件)

1. **Takahashi S, Ooi J, Kato S, Kawakita T, Tojo A, Ebihara Y, Mochizuki S, Yamamoto S, Tsuji K, Yamaguchi T, Morishima S, Morishima Y, Asano S.** Matched HLA Haplotype Contributes to Reduce Sever Acute GVHD with Conserving GVL Effect in HLA-Mismatched Cord Blood Transplantation. *Blood* 118 (21): 1771. Abstr.#4140, 53 回アメリカ血液学会 2011.12.10-13 サンディエゴ San Diego Convention Center
2. Chiemi Nishida, Kaori Kusubata, Yoshihiko Tashiro, Ismael Gritli, Aki Sato, Makiko Ohki-Koizumi, Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig and **Koichi Hattori** :MT1-MMP Regulates Hematopoiesis Through HIF-Mediated Chemo-/Cytokine Release From the Bone Marrow Niche 53 回アメリカ血液学会 2011.12.10-13 サンディエゴ San Diego Convention Center
3. Aki Sato, Yoshihiko Tashiro, Chiemi Nishida, Ismael Gritli Kaori Kusubata,, Satoshi Takahashi, Hiromitsu Nakauchi, Beate Heissig, **Koichi Hattori** :A plasmin Inhibitor Prevents Lethal Acute Graft-Versus-Host Disease in Mice. 53 回アメリカ血液学会 2011.12.10-13 サンディエゴ San Diego Convention Center
4. 田代良彦、西田知恵美、イスマイル グリツリ、小泉摩希子、佐藤弥生、ハイジツヒ・ベアテ、**服部浩一** : 生体内組織再生における線維素溶解系因子 PAI-1 の機能解明、第73回日本血液学会、2011.10.16、名古屋国際会議場、名古屋市
5. **高橋 聡**. Cord blood transplantation in myeloid neoplasm. JSH-EHA 合同シンポジウム 2011年10月15日 名古屋
6. **服部浩一** : 血液線維素溶解系因子による造血系細胞の動態制御機構、第73回日本血液学会、2011.10.15、名古屋国際会議場、名古屋市
7. Chiemi Nishida<sup>1,2</sup>, Kaori Kusubata<sup>3</sup>, Motoharu Seiki<sup>4</sup>, Hiromitsu Nakauchi<sup>5</sup>, Beate Heissig<sup>3</sup>, **Koichi Hattori**<sup>1</sup> : MT1-MMP plays a critical role in the modulation of hematopoiesis., 第73回日本血液学会、2011. 10. 15、名古屋国際会議場、名古屋市
8. Aki Sato、Yoshihiko Tashiro、Chiemi Nishida, Ismael Gritli Kaori Kusubata Heissig Beate **Koichi Hattori**: Aplasmin inhibitor prevents lethal acute graft-versus-host disease in mice、第73回日本血液学会、2011.10.15、名古屋国際会議場、名古屋市
9. **服部浩一** : リンパ腫に対する骨髄由来細胞動員及びマトリックスメタロプロテイナーゼ活性制御を伴うプラスミン阻害剤の有効性、第70回日本癌学会、2011.10.3、名古屋国際会議場、名古屋市
10. **Takahashi S, Ooi J, Kato S, Kawakita T, Nakauchi Y, Monna M, Nagamura T, Kato K, Yamaguchi T., Asano S.** Japan Cord Blood Bank Network. The role of G-CSF combination in conditioning regimen for CBT patients with AML Bone Marrow Transplant. 46: S123, 2011. 第37回欧州造血細胞移植学会 2011年4/3-4/6 パリ
11. **Takahashi S, T. Yamaguchi, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, T. Kawakita, T. Yagyū, M. Monna-ooiwa, A. Tojo, S. Asano.** The impact of cytomegalovirus reactivation after cord blood transplantation in Adults. *Bone Marrow Transplant.* 45: S214, 第36回欧州造血細胞移植学会 2010.3/21-3/24, ウィーン
12. Chiemi Nishida, Heissig, Motoharu Seiki, Hiromitsu Nakauchi, **Koichi Hattori** MT1-MMP is a critical modulator of normal hematopoiesis. 第72回日本血液学会 2010. 9. 24-26 パシフィコ横浜
13. **服部浩一** : Contribution of the fibrinolytic system to hematopoiesis and angiogenesis during tissue regeneration. 2010 .4.22: 城山観光ホテル、鹿児島 (第33回日本血栓止血学会学術集会学術推進委員会 (SPC) シンポジウム招待講演)
14. **服部浩一** : 生体内組織再生における骨髄由来間葉系幹細胞の動態解析. 2010 .3.18: 広島 (第9回日本再生医療学会総会シンポジウム指名講演)
15. **Takahashi S, J. Ooi, N. Tsukada, S. Kato, A. Sato, T. Kawakita, Y. Nagata, M. Monna-ooiwa, A. Tojo, T. Yamaguchi, S. Morishima, Y. Morishima, S. Asano.** Impact of HLA Haplotype matching for mismatched cord blood transplantation. *Blood* 114 (22): 496. Abstr.#1206, 51 回アメリカ血液学会 2009.12.5-12.8, ニューオーリンズ
16. **高橋 聡**. 臍帯血移植に関する臨床的留意点. Morning Conference 第71回日本血液学会総会 2009. 10. 23-25, 京都

[招待講演] (計 6 件)

1. **Takahashi S.** World Cord Blood Congress (November 4-7, 2010 at Marseille, France) Single cord blood transplantation followed by myeloablative regimen for adults – Recent progress in Japan
2. **Takahashi S.** The Asian Workshop for Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2010 (January 16-17, 2010 at Beppu) Myeloablative Cord Blood Transplantation — Recent Progress and Experience from The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
3. **Takahashi S.** XXth Regional Congress of the ISBT, Asia (November 16, 2009 at Nagoya) Cord blood transplantation :Experience in IMSUT
4. **Takahashi S.** The First Meeting of Japan-Korea Cord Blood Symposium (November 14, 2009 at the Daejeon, Korea) Cord blood transplantation in adults with ablative conditioning regimen in Japan
5. **Takahashi S.** The international symposium for 10th anniversary of Japan cord blood bank network (August 30, 2009 at Tokyo) Cord blood transplantation (CBT) in adults with ablative conditioning regimen: update of IMSUT experience.
6. **Takahashi S.** The Cord Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation-level Seminars and Medical Education Project "Cord Blood Stem Cell Transplantation and Hematology Classes Progress 【Item No. :2009-03-04-063 (the country)】" ( July 9-12, 2009 held in Hefei,China) Cord blood transplantation in adults with ablative conditioning regimen.

[図書] (計 2 件)

1. **高橋聡**、加藤せい子：血液がん。がん患者のこころの寄り添うために -サイコオンコロジーの基礎と実線- 34-38, 2010 真興交易医書出版部.
2. **高橋聡**：移植の適応 2010 -東大医科研における考え方- 27-29、2010 先端医療研究支援機構.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

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

[その他]

ホームページ等

<http://stemcell-u-tokyo.org/sc-re/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 聡 (Takahashi Satoshi)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：60226834

(2) 研究分担者

服部浩一 (Hattori Koichi)

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：10360116

(3) 連携研究者

渡辺信和 (Watanabe Nobukazu)

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：10334278

大井 淳 (Ooi Jun)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：20302606