

方法は、Childs ら方法に準じてきたか、この
点に再考の余地かあると思われる。

E 結論

進行性腎細胞癌に対するミニ移植の安全性は
確認されたが、臨床的有効性はいまのところ
不明である。GVHD の発症予防ならびにその
管理が今後の課題である。

F 健康危険情報 特記すべき事なし

G 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

第 90 回日本泌尿器科学会総会（東京
2002/4/20） 転移性腎細胞癌に対するミニ
トランスプラントの経験

H 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得 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 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
分担研究報告書

「転移性腎細胞癌を対象としたミニ移植の検討に関する研究」

分担研究者 三木 恒治 京都府立医科大学 泌尿器科学教室教授

研究要旨

インターフェロン、インターロイキン-2 にて効果が認められなかった転移性腎癌症例に対して同種細胞免疫療法 ミニ移植を施行し、その有効性、有害事象について検討した。効果は Progressive Disease であったが、大きな有害事象は認められなかった。その効果が認められなかった原因を検討し、症例の適格基準・除外基準が重要であることが明らかとなった。今後は、症例の適格基準・除外基準を十分検討し、ミニ移植を実施する予定である。ミニ移植は抗腫瘍免疫を賦活することにより抗腫瘍効果を示すといわれているが、その際に Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) が関与していることが最近報告された。そこで我々は、TRAIL の腎癌に対する抗腫瘍効果に関して検討した。その結果、TRAIL は腎癌に対して抗腫瘍効果を示すことが明かとなったか、その抗腫瘍効果は弱いものであった。そこで今後、TRAIL の腎癌に対する抗腫瘍効果の増強に関して検討する予定である。

A 研究目的

腎癌の約 10-20%に初診時に転移を認める。転移のない症例でもその約 30-40%は術後に転移をきたすといわれている。しかし、転移性腎細胞癌に対しては、インターフェロンやインターロイキン-2 を代表とする免疫療法、手術療法、化学療法を含めた集学的治療の時代に入っているが、その奏効率は約 20%程度である。したかつて転移性腎癌における新しい治療法の開発が急務である。

一方、白血病では同種骨髄移植が重要な治療法の一つである。そこでは骨髄を破壊するような強力な化学療法が行われるため、重篤な感染症も稀でなく、高齢者の同種骨髄移植の適応を阻んでいる。この点を克服するために、強力な免疫抑制効果を有しながら、その他の臓器毒性が少ないとされる fludarabine などのプリン誘導体を用いて行う「ミニ移植」が開発された。骨髄破壊的な薬剤を用いないことから、従来の骨髄移植前治療と比較して治療関連毒性の軽い移植が可能となった。この方法では新しく移植された骨髄から分化増殖するトナー由来のリンパ球が、患者の腫瘍細胞を異物として認識し攻撃する。すなわち、

移植片対白血病(graft-versus-leukemia)効果が起き、白血病の予後をより改善する。移植片由来のリンパ球は、その他の担癌患者でも癌細胞の抗原を認識し攻撃するため、広く移植片対腫瘍(graft-versus-tumor)効果と呼ばれている。現在までになされた腎癌のミニ移植に関する主な報告は Child らの発表である。彼らは、移植片対腫瘍効果を期待して転移性腎癌症例 19 例に対してミニ移植を行い、奏効率約 50%の良好な結果を得ている。固形癌では、骨髄破壊的な治療を行う必要はないため、骨髄非破壊的な前処置のミニ移植を行った場合、仮に移植片が生着しなくても患者の造血系が回復し、重篤な感染症には対応できる。この面から固形癌がミニ移植のよい適応となる。そこで本研究では、従来の免疫療法耐性の腎癌患者に対して、骨髄非破壊的な前処置療法を用いたミニ移植の効果、feasibility を検討する。

B 研究方法

(1) 薬剤の投与方法

Cyclophosphamide は 60mg/kg を Day-7 から Day-6 まで 2 日間投与する。投与中は

量補液と必要であれば持続膀胱灌流を実施する。Fludarabineは25mg/m²/dayを、Day-5からDay-1までの5日間投与する。生理食塩水100mlに溶解し、2時間かけて点滴静注する。

(2) 幹細胞採取と輸注

末梢血幹細胞を動員する目的で、ドナーに対してG-CSF(10-12μg/kg/day)を1日1回、計5日投与する。投与4-6日目に、1-2回、血液成分分離装置を用いてアフエレーシスを行って幹細胞を採取する。生着を確実にするためにCD34陽性細胞の最低限必要細胞数を3.5x10⁶/kgに設定する。1回の採取で細胞数が目標に到達しない場合には、必要細胞数に到達するまで繰り返し採取を行うか、骨髓幹細胞と併用する。その後、凍結保存して患者の前処置療法を開始する。

(倫理面への配慮)

本研究の方法、目的について患者に対し、十分な説明を行なった上で、同意を得る。

C 研究結果

インターフェロン、インターロイキン-2にて効果が認められなかった転移性腎癌症例(60歳、女性、肺・後腹膜リンパ節転移、Clear Cell carcinoma、Grade 2)に対してミニ移植を施行した。Day 9に幹細胞の生着が認められた。Day 35で末梢血T細胞分画で100% donor-typeとなった。皮膚・消化管にGrade IIの急性Graft versus Host Diseaseを認められたか、Graft versus Tumor効果は認められなかった。Peripheral Blood Stem Cell Transplantation後、腫瘍は急速に増大し?Day 73で死亡した。

D 考察

ミニ移植の場合、効果が見られるようになるにはPeripheral Blood Stem Cell Transplantation後、約2-3ヶ月必要であり、いわゆるRapid-growing TypeやBulky

Massのある転移性腎癌症例に対してはミニ移植を施行すべきではないと考えられた。

E 結論

ミニ移植を実施するにあたっては、症例の適格基準・除外基準を十分検討すべきであると思われた。

F 健康危険情報 特記すべき事なし

G 研究発表

1 論文発表

Mizutani Y, Miki T. et al Cancer cells develop immunoresistance rather than causing host immune paralysis Res Adv in Cancer, 2 77 - 85, 2002

Mizutani Y, Miki T. et al Potentiation of the sensitivity of renal cell carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by subtoxic concentrations of 5-fluorouracil Eur J Cancer, 38 167 - 176, 2002

Miki T. et al Irinotecan plus cisplatin has a substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors Cancer, 95 1879 - 1885, 2002

2 学会発表

水谷陽一、三木恒治、他 転移性腎細胞癌に対するミニトランスプラントの経験 第2回 Minitransplant 研究会 京都、平成13年5月18日

赤野由美子、三木恒治、他 ミニ移植を施行した転移性腎癌の1例 第17回京都造血幹細胞移植研究会 京都、平成13年5月25日

Mizutani Y, Miki T. et al Enhancement of sensitivity of renal cell carcinoma cells to

TRAIL-mediated apoptosis by subtoxic concentrations of 5-fluorouracil 93rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research San Francisco, USA, April 6 - 9, 2002

Mizutani Y, Miki T, et al Enhanced sensitivity of renal cell carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by subtoxic concentrations of 5-fluorouracil 97th Annual Meeting of American Urological Association Orland, USA, May 25- 30, 2002

野村憲一、三木恒治、他 ワークショップ・近畿における mini transplantation の現状と問題点 ハイリスク造血器腫瘍と転移性腎癌に対するミニ移植 第77回近畿血液学地方会 大阪、平成14年7月6日

水谷陽一、三木恒治、他 ワークショップ アポトーシス 化学療法とアポトーシス 5-FU による TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)を介した腎癌に対するアポトーシスの増強 第61回日本癌学会 東京、平成14年10月1-3日

水谷陽一、三木恒治、他 シンポジウム ミニトランスプラントを施行した転移性腎癌の1例 泌尿器がんフォーラム 2003 東京、平成15年2月15日

H 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

分担研究報告書

「進行性腎細胞癌（腎癌）に対する同種細胞免疫療法を用いた標準治療法の確率に関する研究」

分担研究者 藤岡 知昭 岩手医科大学 泌尿器科学講座教授

研究要旨

従来の免疫療法が無効の転移性腎細胞癌 2 症例に対し骨髄非破壊性造血幹細胞移植（ミニ移植）を施行した。対象は腎細胞癌術後肺転移の 2 例で、いずれもインターフェロン α やインターロイキン 2 の免疫療法無効例である。ミニ移植の前処置としてはフルダラピン 30mg/m² を 6 日間、ブスルファン 4mg/kg を 2 日間投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン+短期間メソトレキセートを用いた。2 例とも移植前後の重篤な副作用は認めず、移植後 2 週間で完全キメラを達成した。経過中免疫抑制剤の減少に伴い転移巣の縮小を認めたが、最終的には癌の進展を認め 2 症例とも癌死した。今回経験した 2 症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2 例とも重篤な治療関連合併症は認めず、安全に施行できた。また、経過中に転移巣の縮小効果も観察できたことより抗腫瘍効果も期待できると考えられる。転移性腎細胞癌に対するミニ移植は Childs らの報告した奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果が得られる治療であることも事実であり、今後安全性有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

A 研究目的

同種造血幹細胞移植は大量化学療法や全身放射線照射の前処置により患者由来の腫瘍細胞や造血幹細胞を可能な限り根絶し、ドナー由来の造血幹細胞で再構築することを治療の目的としていた。

しかしこれらの前処置では腫瘍細胞の根絶には限界があること、移植後に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease GVHD) が発症すると原病の再発が減少すること、再発に対してドナーのリンパ球を輸注することで寛解導入が得られること、などから同種造血幹細胞移植では免疫学的な機序により抗腫瘍効果 (graft-versus-tumor effect GVT 効果) が生じるとの認識が示されるようになった。これらの検証から腫瘍細胞の根絶を図る目的でなく一定の免疫抑制をかけることでトナーリンパ球の生着を目指

した移植前処置を行い、移植したトナーリンパ球により GVT 効果を誘導するミニ移植が行われるに至っている。

ミニ移植の前処置は従来の造血幹細胞移植の前処置に比較して毒性が軽度である。このため前処置に伴う副作用・合併症のリスクの軽減が図られ、結果として同種移植の適応外とされていた高齢者や臓器障害のある患者にも同種移植が可能となってきた。このような適応の拡大を背景にミニ移植を免疫療法としてとらえ、固形腫瘍の治療に応用する試みが行われている。転移性腎癌に対するミニ移植は Childs らが 50% を越す奏効率を報告して以来、多くの施設で検証が行われている。

我々はインターフェロンなど従来の免疫療法が無効な転移性腎細胞癌の 2 例にミニ移植を施行しその安全性と有効性につ

いて検討した。

B 研究方法

患者選定 レシピエントの選択基準は、①年齢 20 歳以上 75 歳以下、②Performance Status は 0 または 1、③原発巣は摘除され組織学的に腎細胞癌と同定、④測定可能な転移巣を有する、⑤INF α や IL-2 などの免疫療法が無効、⑥3 ヶ月以上の生存期間が見込まれる、⑦文書による本治療の同意、とした。除外基準として、①治療から 1 年以内の重複癌を持つ、②30 日以内に腎細胞癌に対しての他の治療を受けている、③重篤な合併症を有する（糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など）、④脳転移を有する、⑤担当医が本治療に不適当と判断、とした。トナーの選択基準は、①レシピエントの 1 親等以内で HLA typing が完全一致、②Performance Status は 0、③文書による本治療参加の同意、とした。除外基準として、①重篤な合併症を有する（糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など）、②心筋梗塞、脳梗塞の既往（G-CSF の禁忌）、③担当医が本治療に不適当と判断、とした。

前処置・免疫抑制プロトコール 前処置はフルタラピン 30mg/m² を 6 日間、ブスルファン 4mg/kg を 2 日間投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン 3mg/kg で開始し、メソトレキセートを併用した。

倫理面への配慮 本研究は本学の倫理委員会の承認を得ている。患者およびその家族に対して、現時点での病状（腎細胞癌の転移に対して既存の免疫療法が向こうで現時点では確立された有効な治療法がない状況）・今後予想される予後・ミニ移植により期待される効果（諸外国で報告された成績を具体的に提示し、奏効

率のみならず、治療関連合併症や治療関連死の内容についても説明）・実際のミニ移植の施行内容（HLA 完全一致トナーの検索から実際の幹細胞採取～移植にいたる経過、移植後の免疫抑制の内容・入院期間など）について説明した。その上で患者の自由意志による治療の参加意思を確認し、さらに担当医師により倫理面の問題が無い事が確認された場合に最終的に文書による確認を行っている。

C 研究結果

症例 1、53 歳女性。46 歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌、G2, pT1, N0, M0 であった。術後定期経過観察となっていたが、51 歳時に肺転移を認めインターフェロン α 300 万単位週 3 回投与開始。1 年後に肺転移巣の増大のためインターロイキン 2 の 70 万単位週 3 回投与開始。6 ヶ月後より再び肺転移巣の増大を認め、53 歳時の平成 13 年 5 月 24 日ミニ移植を目的に入院となった。入院後前述のレシメンに従ってミニ移植を施行した。移植前に肺転移巣に対して CT ガイト下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認した。ドナーは HLA 完全一致の弟で G-CSF 製剤を用いて 4.7×10^6 個の CD34 陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。前処置による副作用や移植後の重篤な急性 GVHD は認めなかった。血小板や網状赤血球の回復も速やかに移植 3 週間後にはほぼ正常に復した。移植後 2 週間で完全キメラを達成し、7 週間後よりシクロスポリンの漸減を開始した。しかし、この間に転移巣は徐々に増大、移植 3 ヶ月後に骨転移、皮膚転移を認めた。皮膚転移巣は外科的に切除、組織系は肉腫様癌で原発巣と異なる組織型を示した。また、シクロスポリンの漸減に伴い急性 GVHD による肝機能障害

か出現したため一時的にシクロスポリンを増加したところ肝転移の出現を見た。このためシクロスポリンを休業したところ転移巣の縮小を認めた。しかし、再び肝機能障害が悪化したためやむなくシクロスポリンを再投与した。これにより肝機能は改善したが、同時に脳転移を発症した。GVHD や脳転移に伴う脳浮腫に対してステロイドを使用するも逆に癌は進行し移植後 220 日で癌死した。

症例-2、43 歳男性。42 歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌、G2, pT3b, N0, M0であった。術後 8 ヶ月で肺転移を認めインターフェロン α 300 万単位週 3 回投与開始。投与 3 ヶ月で肺転移巣の増大のためインターロイキン 2 の 70 万単位週 3 回投与に切り替えるも効果なく、43 歳時の平成 14 年 8 月 23 日 HLA 完全一致の姉をドナーとしたミニ移植を目的に入院となった。ドナーより 50×10^6 個の CD34 陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。症例-1 と同様に移植前に肺転移巣に対して CT ガイト下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認した。移植前後で重篤な副作用は認めず、移植後 2 週間で完全キメラを達成。移植後 5 週目よりシクロスポリンの漸減を開始した。25mg/day まで減量した時点で肝機能障害のため減量を中止した。この間転移巣の評価は NC であった。その後 GVHD による口内炎の悪化のため経口摂取困難となり移植後 120 日よりシクロスポリンを 200mg/day まで増量。慢性 GVHD の縦隔気腫を合併し 190 日よりステロイド投与を開始。ステロイド投与開始 2 週間後に脳転移を発症し移植後 238 日に癌死した。

D 考察

転移性腎細胞癌に対するミニ移植は

Childs らの報告以来多施設で検証かなされている。Childs らは転移性腎細胞癌に対するミニ移植の奏効率は約 50%で、組織学的には淡明細胞癌の奏効率が良好で、抗腫瘍効果発現の中央値は 5 ヶ月(1~9 ヶ月)と述べている。また、GVHD の発症と GVT 効果は直線的に相関したとしている。Rini らは 12 例の転移性腎細胞癌にミニ移植を施行し奏効率は 33%(4 例)であったと報告している。しかし、その後の他の施設の報告ではその奏効率は一定でなく、0~57%と奏効率にかなりのばらつきがある。本邦では上らが 7 例の転移性腎細胞癌に対するミニ移植の成績を報告している。1 例(14.3%)が PR、3 例(42.8%)が SD であったとしている。

このように報告者による奏効率のばらつきの一因としては、ミニ移植のレジメンの相違(特に前処置の相違)が考えられる。ミニ移植の前処置の目的は、トナーリンパ球の生着(早期の完全キメラへの導入)と重篤な急性 GVHD の予防にあると思われる。反面、転移性腎細胞癌に対するミニ移植においては GVT 効果と GVHD の発症に強い相関が見られることから、安全性のみを考慮した強い免疫抑制はかえって本来の目的である抗腫瘍効果を損ねる可能性がある。上らは奏効率が 14%であった要因として GVHD 予防として ATG を用いたことが関連するかもしれないと述べている。Rini らは GVT 効果の見られた症例は全例に慢性 GVHD を認めたとし、移植後に一過性の腫瘍増大を認めた例を報告している。上らは GVHD に対してステロイドを用いた症例で、ステロイド投与により腫瘍の増大、減量により腫瘍の縮小をみた症例を報告している。この事は移植後の維持免疫抑制においても、GVHD の予防や治療に伴う強い免疫抑制下では腫瘍の

進展が助長されることを示していると考えられる。したかつて、前処置も含めた免疫抑制療法の相違が奏効率のはらつきを生じていると考えられ、GVHD を調節しつつ GVT 効果を得ることを目的とした安全性と有効性を兼ね備えた最適なレジメンの開発が急務であると思われる。一方で患者選定にも検討の余地がある。ひとつはミニ移植において GVT 効果が得られるまでに相当の期間が必要であるという点、さらに移植後早期の免疫抑制の期間に転移巣の増大が危惧されるという点である。この事は患者の生命予後や転移部位についての慎重な検討が必要であることを示している。当科では performance status が 0 または 1 で 3 ヶ月以上の予後が期待できる症例を対象とし、脳転移は除外した。さらに、rapid growth type の症例や、椎骨に転移のある症例は慎重な検討を行うこととしている。組織型については Childs らは炭明細胞癌に有効と述べているが、これを支持する明確な根拠は無く現時点では結論つけ難いと思われる。

今回経験した 2 症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2 例とも移植早期に完全キメラを達成し、重篤な急性 GVHD も認めなかった。安全性という面からは適切なレジメンと考えている。また、免疫抑制剤の増減に伴って転移巣の増大や縮小を認めた。2 例ともこのような転移巣の変化の際には GVHD の発症を伴っており、免疫学的機序による GVT 効果を確認することができたと考えている。加えて、2 例ともステロイドの投与後より癌の急速な進行を認めており、これは転移性腎細胞癌に対するミニ移植におい

て、GVHD の治療としてのステロイド使用は GVT 効果に重大な影響を与える可能性を示し、移植後の免疫抑制療法に更なる検討の余地を残しているものと考えられた。

症例 1 では経過中に発生した皮膚転移の組織型が原発巣と異なる肉腫様癌であった。原因は不明であるが、患者選定を行う上で特に術後長期間経過してからの転移例については可能であれば転移巣の組織型を確認する必要性を示唆するものを思われた。

E 結論

転移性腎細胞癌に対するミニ移植は当初期待された奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果を得られる治療であることも事実であり、今後安全性・有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

F 健康危険情報 特記すべき事なし

G 研究発表

上記内容は第 40 回日本がん治療学会（2002 年 10 月 東京）で発表した。また、現在日本泌尿器科学会誌に投稿し審査中である。

H 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

分担研究報告書

「泌尿器癌に対する同種細胞免疫療法に関する研究」

分担研究者 岡島 英二郎 国立がんセンター中央病院 泌尿器科医員

研究要旨

有効な治療法かない遠隔転移の有る腎細胞癌の新しい治療法として同種細胞免疫療法を安全に施行する方法を確立する。

A 研究目的

腎細胞癌は手術での摘除以外に有効性が明らかな治療法が無い。転移の有る腎細胞癌では転移巣の存在様式によっては手術不可能であり、そのような症例を含め保存的治療を余儀なくされる場合には従来インターフェロンなどによる免疫療法が施行されてきたがその効果は奏効率で20%を越えない。そしてこれらの治療が無効であった症例の1年生存率は20%程度であるため、欧米では同趣免疫細胞移植による抗腫瘍効果を試みるようになった。これらの報告では奏効率が30-50%を越えるものの治療死の危険性も低くない。近年、リン酸フルダラビンおよび抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いることにより安全性が改善されるとの報告があり、当院でもパイロットスタディとして施行してきて19例での非再発死亡症例はなかった。

インターフェロン等無効な転移性腎細胞癌に対してリン酸フルダラビン、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた同趣免疫細胞移植の安全性と有効性を検討することか本研究の目的である。

B 研究方法

インターフェロンの無効な転移性腎細胞癌症例で、予後か少なくとも100日期待できる症例を抽出し、リン酸フルタラ

ビンおよび抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた同趣免疫細胞移植療法の安全性と効果を移植後100日で評価する。

C 研究結果

1) 班会議への参加と研究実施詳細の打ち合わせ。

平成14年11月19日の班会議にて各共同研究施設と情報交換をし、研究実施における詳細につき討議および確認を行った。

2) 遠隔転移の有る腎細胞癌症例の登録
他施設共同研究の一環として当科を受診した転移性腎細胞癌のうち、従来の免疫療法が無効な症例で予後が3ヶ月以上期待される症例を選別し、本研究への参加についての簡単なガイダンスを患者へ行った後、参加の意思が認められた症例を登録へと進めた。現在1例が登録され、数例が登録準備中である。

D 研究成果の意義及び今後の発展性

腎細胞癌の治療では手術のみが有効性を認められており、手術の適応がない症例に対してはインターフェロン等の免疫療法が行われてきたがその奏効率は不良である。手術が選択できない症例に対する治療法の開発は腎細胞癌の治療において急務である。従来の同種細胞免疫療法が

固形癌に対して効果を認めるものの治療による致死率も問題になっていたことから、安全な同種細胞免疫療法の標準化を目指す本研究は極めて重要な意味を持つと考えられる。本年度 12 月 1 日より研究期間が始まるもので、現在、本研究参加症例を随時選別登録中である。本院でのパイロットスタディでは 9 例に同種細胞免疫療法を施行し、全例移植後 100 日での生存経過観察を得られたが、1 例の stable disease 以外は progressive disease であり、本研究により安全性をまず確保したうえで奏効率を求める研究へと進めたい。

E 研究実施経過

現在 1 例が登録され、数例が登録準備中である。

F 健康危険情報 特記すべき事なし

G 研究発表

学会発表

中川徹,高上洋一,峯石真,田野崎隆二,牧本敦,神田善伸,上昌弘,込山元清,松岡直樹,庭川要,藤元博行,鷲巢賢一,垣添忠生 細胞免疫療法としての骨髄非破壊的な同趣末梢血肝細胞移植 (ミニ移植) を施行した転移性腎癌の 7 症例 第 90 回日本泌尿器科学会総会, 2002 4

H 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

<研究成果の刊行に関する一覧表>

Shimokawa T, Takaue Y, et al Successful umbilical cord blood transplantation in an infant with ALL who failed initial autologous peripheral blood stem cell transplantation Med Pediatr Oncol, 38 60-61, 2002

Nakai K, Takaue Y, et al Suspected delayed immune recovery against cytomegalovirus after allogeneic blood stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen Bone Marrow Transplant, 29 237-241, 2002

Saito T, Takaue Y, et al Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan and anti-thymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma Clin Cancer Res, 8 1014-1020, 2002

Ohnishi M, Takaue Y, et al Limited efficacy of lamivudine against hepatitis B virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients Transplantation, 73 812-815, 2002

Kanda Y, Takaue Y, et al Response-oriented pre-emptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir a prospective evaluation Transplantation, 73 568-572, 2002

Akiyama Y, Takaue Y, et al Identification of HLA-A24-restricted CTL epitope encoded by the matrix protein pp65 of human cytomegalovirus Immunol Lett, 83 21-30, 2002

Nagatoshi Y, Takaue Y, et al Hematopoietic and immune recovery after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation in a pediatric population Pediatric Transplant, 6 319-326, 2002

Kanda Y, Takaue Y, et al Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor Br J Haematol, 118 128-131, 2002

Hamaki T, Takaue Y, et al Successful allogeneic blood stem cell transplantation for aplastic anemia in a patient in a patient with renal insufficiency requiring dialysis Bone Marrow Transplant, 30 195-198, 2002

- Lee JJ, Heike Y, Takaue Y, et al The role of PGE2 in the differentiation of dendritic cells how do dendritic cells influence T cell polarization and chemokine receptor expression ? Stem Cells, 20 448-459, 2002
- Nakai K, Takaue Y, et al Chimerism induction and delayed onset of cytomegalovirus (CMV) infection after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) Blood 100 2674-2675, 2002
- Nakai K, Takaue Y, et al Primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus ustus* following reduced-intensity stem cell transplantation Ann Hematol, 81 593-596, 2002
- Kami M, Takaue Y, et al Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants N Engl J Med, 347 1624, 2002
- Nakai K, Takaue Y, et al The feasibility of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor with HLA one-antigen with or without one-allele mismatch Haematologica, 88 115-117, 2003
- Watanabe T, Takaue Y, et al Effect of granulocyte colony-stimulating factor on bone metabolism during peripheral blood stem cell mobilization Int J Hematol, 77 75-81, 2003
- Hama S, Heike Y, et al Changes in the epithelium of Rathke's cleft cyst associated with inflammation Journal of Neurosurgery, J Neurosurg 96 209-216, 2002
- Hosokawa M, Heike Y, et al Preparation of purified, sterilized adenovirus vectors using albumin Journal of Virological Methods J Virol Methods 103 191-199, 2002
- Shirakawa K, Heike Y, et al Hemodynamic Mimicry and Angiogenesis of inflammatory breast cancer xenograft Cancer Reseach, 62 560-566, 2002
- Shirakawa K, Heike Y, et al Tumor-infiltrating endothelial precursor cells in inflammatory breast cancer International Journal of Cancer, 20 344-351, 2002
- Kobayashi H, Heike Y, et al Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin in an inflammatory breast cancer xenograft

with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256) *Cancer Research*, 62 860-866, 2002

Shirakawa K, Heike Y, et al Vasculogenic mimicry and pseudo-comedo formation in breast cancer *International Journal of Cancer*, 99 821-828, 2002

Kojima R, Heike Y, et al Induction of graft-versus-autoimmune disease (GVA) effect against refractory psoriasis by complete donor-type chimerism and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Bone Marrow Transplantation*, 2003 (in press)

Omuro Y, Takahashi T, et al Regression of unresectable pancreatic tumor following non-myeloablative peripheral-blood stem cell transplantation *Bone marrow transpl*, 2003 (in press)

Takahashi T, et al Non-myeloablative stem cell transplantation for unresectable pancreatic cancer *Lancet*, 投稿中

高橋俊雄 壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）による悪性腫瘍の治療 *Bioヘンチャー*, 35-38, 2003 羊土社

Mizutani Y, Miki T, et al Cancer cells develop immunoresistance rather than causing host immune paralysis *Res Adv in Cancer*, 2 77-85, 2002

Mizutani Y, Miki T, et al Potentiation of the sensitivity of renal cell carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by subtoxic concentrations of 5-fluorouracil *Eur J Cancer*, 38 167-176, 2002

Miki T, et al Irinotecan plus cisplatin has a substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors *Cancer*, 95 1879-1885, 2002

20020520

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 29-P 31の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。