

レシピエントの選択基準は、

1) 同種 BMT が適応になる急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病の患者で病期は問わない、

2) 年齢が 15 歳以上かつ 55 歳以下で移植の支障となる臓器障害がない、

3) 年齢が 10 歳以上かつ 65 歳以下の HLA 一致同胞ドナーを有する

ドナーの選択基準は、

1) HLA 一致の同胞、

2) 年齢 10 歳以上 65 歳以下の者、

3) ドナー又は代諾者が骨髄採取または G-CSF 投与後のアフエーシスのいずれかに無作為に割り付けられることに文書による同意が得られていること、

4) 全身麻酔下の骨髄採取および G-CSF 後のアフエーシスを施行することに支障となる障害を有さないこと、である。

3. 被験者の登録と無作為化の方法：中央割付方式による無作為化（ランダムマイゼーション）を行い、原疾患の再発や治療関連死に与える影響を考慮し、原疾患の再発リスクおよび年齢を層とした層別化を行う。

4. 治療計画：ドナー及びレシピエントの両者から同意を得た後、登録被験者は骨髄移植群（BMT 群）または末梢血幹細胞移植群（PBSCT 群）に無作為に割り付ける。移植前治療としては BU/CY もしくは CY/TBI レジメンを用いることを原則とする。その他の治療法を用いる場合には引用可能な論文として公表されている、骨髄破壊の治療を行うこととする。

1) PBSCT 群：ドナーに G-CSF を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ もしくは 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回あるいは 2 回に分割して連続 4-6 日間皮下投与し、4-6 日目に 1-2 日間末梢血幹細胞をアフエーシスで採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な CD34 陽性細胞数はレシピエント体重当たり $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を目標とする。

2) BMT 群：ドナーから全身麻酔下に骨髄穿刺を行い骨髄液を採取し、レシピエントに輸注する。移植に必要な有核細胞数はレシピエント体重当たり $2 \times 10^8/\text{kg}$ 以上を目標とする。移植後の免疫抑制は cyclosporine + 短期 methotrexate の統一したレジメンで実施する。

5. 評価項目

主たる評価項目：time-to-event 解析による無病生存期間（leukemia-free survival）及び全生存期間（overall survival）

副次的評価項目：

① 急性 GVHD の頻度と重症度、

② 慢性 GVHD の頻度と重症度、

③ 移植後 100 日以内の全死亡（day 100 mortality）及び非再発期死亡（treatment-related mortality）

6. 目標症例数：以下の設定根拠により登録期間 2 年間で 1 群 170 例、全 340 例を目標とし、最終症例の登録後 2 年間の追跡観察を行うこととする。尚、以下の設定根拠に用いた変数の不確実性と、研究全体の安全性、倫理性を考慮し、200 症例目が 6 ヶ月の観察を終了した時点で中間解析を実施する。この時、両群の overall survival に差がないとする帰無仮説を検定し、これが棄却された場合、本研究の症例登録は中止とする。

研究実施期間：2 年間。最終登録症例の移植後 100 日間が経過した時点で副次的評価項目に関する最終解析を行う。最終症例登録後 2 年間の追跡評価を行い、主たる評価項目についての最終解析を行う。

C. 研究結果

本研究を 2002 年 7 月から開始し、2004 年 11 月末までに、25 例の症例登録が行われた。症例登録の進捗が予想より遅延しているため、2004 年末に参加施設にアンケート調査を行った。IRB 承認された 45 参加施設中、35 施設から回答を得た。参加施設の研究参加動機については、33 施設から現時点でも本研究の目標は現在でも重要との回答を得た。参加施設では、2002 年 7 月から 2004 年 7 月までに、合計 99 例の適格症例があり、そのうち 19 例が本研究に登録された。これより該当症例の参加率は約 2 割と考えられた。本研究の進行が遅延している理由として、患者およびドナーが、個々の意思を強く持つようになり、臨床試験へ参加する事への理解が得られないが 32 施設ともっとも大きな理由であった。

次に、適格症例でありながら参加して頂けなかった症例についての調査を行った。65 症例に関して回答を得た。同意を得られなかった理由としては、患者側の理由 10 例、ドナー側の理由 41 例、両方の理由 7 例であった。ドナー側の選択としては、BMT 25 例、PBSCT 24 例とほぼ同数であった。ドナーが BMT を選択した理由としては、PB ドナーの白血病発症の報告があり、長期的な安全性が不安だから 10 例、G-CSF の副作用が怖いから 12 例、と G-CSF の安全性に関する不安が多くを占めた。ドナーが PBSCT を選択した理由としては、全身麻酔を受けることが不安だから 11 例、採取日の設

定が自由だから 8 例、であった。

D. 考察

本研究は開始に先立って、参加施設に調査を行い、十分な症例集積見込みのもと、開始された。しかし、参加施設が本邦の移植主要施設であり、HLA 一致血縁同胞からの造血幹細胞移植より、非血縁骨髄移植、臍帯血移植などを行う機会が多くなり、参加施設における適格症例が激減したこと、PBSC ドナーの白血病発症などの報道によりドナーの意思が強く働くようになり、当初想定していた 5 割の参加率を大きく下回るようになったこと、などから、本研究の進行が遅延している状況が明らかとなった。

E. 結論

本研究が、患者だけでなく健常人ドナーの無作為割付を必要とする臨床試験であり、進行が遅延している。このような臨床試験を行うにあたり、臨床試験の意義などを理解していただくような一般市民向けの啓蒙運動、また G-CSF の長期的な安全性の確立、等が今後検討すべき重要課題であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

同種末梢血幹細胞ドナーに関わる有害事象につき海外情報をも含めた文献学的検討を行った結果、海外において少なくとも 8 例の死亡事例が存在することが明らかになった。同種造血細胞移植ドナーは健常者でなければならないという原則を逸脱したものであった。わが国で行われた同種 PBSC のためのドナー登録では、2000 年 4 月から 2002 年 12 月までの間に登録された 2000 人以上のドナーで、PBSC 採取約 1 年後に、急性骨髄性白血病を発症し死亡した 1 症例が報告された。PBSC 採取と急性骨髄性白血病発症の因果関係は現時点では明らかでない。今後 PBSC ドナーフォローアップを確実にし、重篤な合併症の有無を慎重に検討する。日本骨髄移植バンクを介する非血縁者間骨髄移植においては、全身麻酔下での骨髄採取を受けるボランティアドナーの安全性確保が十分考慮され、定期的な安全基準の見直しやドナーのフォローアップ体制が整備されている。同種末梢血幹細胞移植のための末梢血幹細胞の動員・採取を受ける健常人ドナーは比較的高用量の G-CSF 投与や大量の血液体外循環によるアフエレーシスが必要で

あり、安全確保のために日本造血細胞移植学会と日本輸血学会により示されているガイドラインを遵守する。ガイドラインは 2003 年に改定され、よりドナー安全を重視したものとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 齊藤崇、原雅道、品川克至、名和由一郎、中瀬浩一、竹内誠、宮田明、福田俊一、角南一貴、今城健二、矢野朋文、小島研介、豊嶋崇徳、藤井伸治、石丸文彦、池田和真、原田実根、谷本光音：好口球減少時の発熱に対する Cefozopran の有効性に関する検討。癌と化学療法 31：61-65, 2004
2. Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, Harada M, Tanimoto M : Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. Br J Haematol 124 : 190-194, 2004
3. Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, Harada M, Mineishi S, for Japanese group for blood and marrow transplantation: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 33 : 279-289, 2004
4. Tanaka K, Yamada M, Ono T, Noguchi Y, Uenaka A, Ota S, Hata H, Harada M, Tanimoto M, Nakayama E : Inhibition of RL male 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the Rlakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation. Cancer Sci 95 : 1-6, 2004

5. Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, Gondo H, Harada M, Sakamaki H, Yajima T, Iwao Y, Hibi T, Okamoto S : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33 : 431-434, 2004
6. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto-Kaneda K, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M : Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44 : 526-532, 2004
7. Otsuka J, Horiuchi T, Yoshizawa S, Tsukamoto H, Sawabe T, Kikuchi Y, Himeji D, Kayama T, Mitoma H, Watanabe T, Harada M : Association of four-amino acid residue insertion polymorphism of the HS1 gene with systemic lupus erythematosus. *Molecular and functional analysis. Arthritis and Rheumatism* 50 : 871-881, 2004
8. Kunisaki Y, Masuko S, Noda M, Inayoshi A, Sanui T, Harada M, Sasazuki T, Fukui Y, : Defective fetal liver erythropoiesis and T lymphopoiesis in mice lacking the phosphatidylserine receptor. *Blood* 103 : 3362-3364, 2004
9. Kuma F, Maruyama T, Ito H, Kaji Y, Harada M, : Extracellular potassium dependent negative dromotropic action of Nicorandil in guinea pig myocardium. *Fukuoka Acta Medica* 95 : 98-106, 2004
10. Mitsugi K, Nakamura T, Kashiwabara N, Ariyama H, Tanaka R, Baba E, Nakamura M, Harada M, Nakano S : Protection against methotrexate toxicity by a soybean-protein-and ω -3 fatty acid containing diet : Comparative study with a casein-containing diet. *Oncology Reports* 12 : 41-45, 2004
11. Karube K, Oshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzuyama J, Utsunomiya A, Harada M, Kikuchi M : Expression of FoxP3, a key molecule in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 126 : 81-84, 2004
12. Fujishima H, Kikuchi I, Miyanaga O, Ueda A, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S : Phase I study of CPT-11 and bolus 5-FU/l-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 9 : 92-97, 2004
13. Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, Takahashi S, Sakamaki H, Karasuno T, Sao H, Kodera Y, Hirabayashi N, Okamoto S, Harada M, Iwato K, Maruta A, Tanimoto M, Kawa K, Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation : Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission : A Large-Scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol* 79 : 495-500, 2004
14. Haro T, Shimoda K, Kakumitsu H, Kamezaki K, Numata A, Ishikawa F, Sekine Y, Muromoto R, Matsuda T, Harada M : Tyrosine kinase 2 interacts with and phosphorylates receptor for activated C kinase-1, a WD motif-containing protein. *J Immunol* 173 : 1151-1157, 2004
15. Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Matsuda T, Nakayama K-I, Harada M : The role of Tyk2, Stat1 and Stat4 in LPS-induced endotoxin signals. *International Immunology* 16 : 1173-1179, 2004
16. Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H,

- Miyagawa H, Tanimoto Y, Yoshizawa S, Harada M, Hayashi K, Hashimura C, Oribe M, Okamura S : Novel mutations in TNFRSF1A in patients with typical tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Int J Mol Med* 14 : 813-818, 2004
17. Kobayashi S, Ueno T, Kato K, Nose Y, Harada M : Peer-to-Peer communication system for sharing electronic medical records. *J Information Technology in Health Care* 2 : 2004
 18. Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M : Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 34:909-914, 2004
 19. Tanimoto T, Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Kawano A, Kamihira T, Matsushima S, Gershwin ME, Harada M : Promiscuous T cells selected by *Escherichia coli*:OGDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmunity* 20:255-263, 2003
 20. Ohtsubo K, Takase K, Nagafuji K, Henzan K, Henzan H, Tanimoto T, Fukuda T, Miyamoto T, Inaba S, Harada M : Nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation for treatment of myelodysplastic syndrome complicated by recent intracerebral hemorrhage. *Am J Hematol* 77 : 400-404, 2004
 21. Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, Nakamura K, Nagatoshi Y, Kanemaru T, Shimoda K, Shimoda S, Miyamoto T, Okamura J, Shultz LD, Harada M : Human cord blood-and bone marrow-derived CD34⁺ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells
 22. Hiraki A, Fujii N, Murakami T, Kiura K, Aoe K, Yamane H, Masuda K, Maeda T, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M, Harada M : High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in lung cancer cell line. *Anticancer Res* 24 : 1525-1528, 2004
 23. Ogawa Y, Ouchida M, Yoshimoto T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, Ishimaru F, Harada M, Tanimoto M, Shimizu K : Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promotor in malignant B cell lymphoma. *Int J Oncol* 25: 685-691, 2004
 24. Gondo H, Himeji D, Kamezaki K, Numata A, Tanimoto T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Nagafuji K, Miyamoto T, Ishikawa F, Shimoda K, Inaba S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Nakashima H, Otsuka T, Kato K, Kuroiwa M, Higuchi M, Shibuya T, Kamimura T, Kuzushima K, Tsurumi T, Kanda Y, Harada M : Reconstitution of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific T-cells following stem cell transplantation. *Int J Hematol* 80 : 441-448, 2004
- 学会発表
1. Harada M : Hematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute myelogenous leukemia, solid tumors and autoimmune diseases. 25 Anniversary Seminar of Inje University Medical college, June 2, 2004, Busan, Korea
 2. 原田実根 : 骨髄移植療法の近未来、日本内科学会北陸支部第32回生涯教育講演会、2004年6月6日、金沢市
 3. Harada M: Hematopoietic stem cell transplantation for treatment of solid tumors and autoimmune diseases. 2nd Annual Meeting of Asian Hematology Association, June 26, 2004, Beijing, PR China
 4. 長藤宏司、高瀬謙、平安山英穂、宮本敏浩、塚本浩、堀内孝彦、原田実根 : 難治性自己免疫性疾患に対する自己末梢血

- 純化 CD34 陽性細胞移植、第 41 回日本臨床分子医学会学術集会、2004 年 7 月 17 日、福岡市
5. Eto T, Tanimoto, Shimoda K, Yamaguchi T, Okuma T, Mizoguchi H, Omine M, Niho Y, Harada M : Prognostic Factors in Primary Chronic Myelofibrosis in Patients Aged Less Than 70 Years : A Report on 207 Patients with the Description of a Scoring system and Its Validation on 100 Other Patients. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4,2004,San Diego, U.S.A
 6. Katagiri T, Shibata S, Furukawa T, Tsukada J, Nakao S, Wakano M, Muranaka E, Harada M : Incompatibilities of HA-1 and CD62L Polymorphic Adhesion Molecule Induce Graft-Versus- Leukemia Effect Rather Than GVHD Resulting in Long-Term Survival in HLA Identical Myeloablative Stem Cell Transplantation. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4,2004,San Diego, U.S.A
 7. Yoshimoto G, Nagafuji K, Miyamoto T, Kamimura T, Ohno Y, Taniguchi S, Harada M : FLT3 Mutations in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Treated with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4,2004,San Diego, U.S.A
 8. Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Yoshie M, Yamamoto M, Takeda K, Matsuda T, Akira S, Ogawa K, Harada M : The Roles of Stat3 and ERK in G-CSF Signaling. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 5,2004,San Diego, U.S.A
 9. 吉田周郎、石川文彦、下田和哉、原田実根 : ヒト臍帯血細胞によるインスリン産生の再生、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 10. 張華、石川文彦、吉田周郎、河野徳明、孔圓、深田光敬、下田和哉、大島孝一、安川正貴、原田実根 : 免疫不全マウスを用いたヒト臍帯血由来 T 細胞による異種 GVHD の作成、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 11. 牟田毅、権藤久司、加藤光次、衛藤徹也、渋谷恒文、上村智彦、林真、長藤宏司、宮本敏浩、福田隆浩、下田和哉、原田実根 : HLA 不一致の同種造血細胞移植後に合併した HHV-6 脳炎の 2 症例、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 12. 高瀬謙、沼田晃彦、山崎聡、福田隆浩、長藤宏司、下田和哉、原田実根 : 自己末梢血幹細胞移植後の再発に対し同種移植を施行した悪性リンパ腫の 9 例、第 27 回日本造血細胞移植学会総会、2004 年 12 月 17 日、岡山市

13. 福田隆浩、大野祐樹、衛藤徹也、谷本徹也、長藤宏司、青木健一、土持典子、下野信行、原田実根：同種造血幹細胞移植後の播種性トリコスポロン症の5例、第27回日本造血細胞移植学会総会、2004年12月17日、岡山市

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

「骨髄などを利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と
臨床研究体制の確立に関する研究」班

小寺 良尚 班長

分担研究報告書

同種末梢血幹細胞採取における適正な採取量に関する研究

分担研究者	坂巻 壽 (東京都立駒込病院 血液内科 部長)
研究協力者	比留間潔 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 部長)
	奥山 美樹 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 医員)
	酒井美和 (東京都立駒込病院 血液内科 医員)
	山下卓也 (東京都立駒込病院 血液内科 医員)

研究要旨

【目的】本研究では多施設の同種末梢血幹細胞移植例を後方視的に登録し、特に $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満で移植された症例が実際にどのくらい存在するかを調査し、造血の回復の遅延や生着不全の問題点がないかどうかを検討した。

【方法】5 施設の医療機関において、1997/10-2004/9 に実施された連続した同種末梢血幹細胞移植症例を登録し調査した。移植に用いた CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満 (A 群) と $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上 (B 群) の例で、造血回復、GVHD の発症頻度などを検討した。

【結果】CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満で移植が行われた症例は 155 例中 23 例 (14.9%) であった。myeloablative な前処置を用いた移植について検討したところ、A 群でも全例 (100%) に生着が認められ、B 群ではむしろ 96.2% と全例ではなかった。A 群では白血球数が $1000/\mu\text{L}$ 以上に回復する日数がより長かったが、平均 15.1 日と臨床的に許容できる範囲と考えられた。移植片対宿主病 (GVHD) の発症頻度に関しては、急性 GVHD、慢性 GVHD とともに、その発症頻度と重症度に両群で差がなかった。

【考察】今回の検討で必要最少限度の CD34 陽性細胞数を $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満に設定できる可能性が示されたものと思われる。CD34 陽性細胞数を必要最少限度に設定することにより、ドナーの安全性確保の観点からはアフェレシス回数の減少とアフェレシスに伴う血小板減少の予防に意義があるものと思われた。

A. 目的

同種末梢血幹細胞移植に必要な CD34 陽性細胞数は、 $4 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重) あることが関連学会で推奨され、少なくとも $2 \times 10^6/\text{kg}$ が必要とされる。しかし、当院において $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも造血幹細胞が生着し、成功する例を経験している。

一方、 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満の場合と $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の場合では、ドナーへの負担が大きく異なる場合がある。すなわち、ドナーによっては $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の CD34 陽性細胞の採取を目指すことにより、アフェレシス回数が 2 回以上になり、G-CSF の投与回数が増える。このため、G-CSF による副作用が重度になるとともに副作用の持続期間が延びることになり、また、特にアフェレシス後の血小板減少が高度になる問題が生じる。

他方、CD34 陽性細胞が少ないと生着不全や同種免疫応答の減弱による白血病再発の頻度が高まるという患者への不利益な点が危惧されるが、逆に CD34 陽性細胞が多いと混入する T リンパ球が多いため、GVHD の発症率が高く、問題になる可能性もある。したがって、同種末梢血幹細胞移植における最少限度の CD34 陽性細胞数を検討することは依然として意義あることと思われる。

特に $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも問題ないことが確認されればドナーへの負担が軽減することが期待される。

そこで、本研究では多施設の同種末梢血幹細胞移植例を後方視的に登録し、特に $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満で移植された症例が実際にどのくらい存在するかを調査し、それらの症例において造血の回復の遅延や生着不全の問題点がないかどうかを検討した。

B. 対象および方法

5 施設 (神奈川県がんセンター、静岡赤十字病院、東海大学附属病院、横浜市立大学附属病院、東京都立駒込病院) において、1997/10-2004/9 に実施された連続した同種末梢血幹細胞移植症例を登録し調査した。特に移植に用いた CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満と $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の例で、造血回復、GVHD の発症頻度などを検討した。

C. 結果

全症例数は 155 例で、男性 89 例、女性 66 例、平均年齢 38.9 歳であった。原疾患は急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL) などの急性白血病がもっとも多かった (表 1)。ドナーは男性 78 例、女性 77 例、平均年齢 38.8 歳であった (表 2)。移植前処置は 122 例 (78.7%) が myeloablative

で、25例(16.1%)が reduced intensity stem cell transplant (RIST)であった。

移植に用いた CD34 陽性細胞数の度数分布は図 1、表 4 に示した。2- 3×10^6 /kg がもっとも多く、 4×10^6 /kg 未満での移植は 48.4%で行われていた。さらに 2×10^6 /kg 未満での移植は、実際に 23例(14.9%)で行なわれていた。

RIST の場合、移植後の造血回復が患者自身の細胞によることがあるので、myeloablative 前処置例を対象を絞り 2×10^6 /kg 未満での移植 (17例、A群) と、 2×10^6 /kg 以上での移植 (105例、B群) との比較検討を行った (表 5)。ドナー幹細胞の生着を認めた例は A群で 17例(100%)、B群で 101例(96.2%)であった。造血回復の比較において、白血球数 (WBC) が $1000/\mu\text{L}$ 以上になるまでの移植後日数は、B群の方が A群よりも有意に短かったが、血小板数 (Plt) が $20000/\mu\text{L}$ 以上になるまでの日数、網状赤血球 (Ret) が 1%以上に回復する日数は両群で差がなかった。

移植片対宿主病 (GVHD) の発症頻度に関しては、急性 GVHD (aGVHD)、慢性 GVHD (cGVHD) とともに、その発症頻度と重症度に両群で差がなかった (表 6)。

次にアフェレシスの回数と採取された CD34 陽性細胞数を解析した (表

7)。アフェレシスが 1回で終了している場合がもっとも多く、回数が増加するにしたがって CD34 陽性細胞数は増加せず、むしろ減少していた。アフェレシス後の血小板数はアフェレシス回数 2回の例でもっとも低く、平均 4.8 万/ μL と 5 万/ μL 未満であった。ただし、アフェレシス回数 3回の例では、むしろ血小板数は平均 8.4 万/ μL と高かった。これは、血小板数が保たれているので 3回までのアフェレシスに進んだものと思われる。

今回の検討で用いられたアフェレシス機器は 3種類で、Spectra 手動 (SM)、Spectra 自動 (SA)、Fresenius (Fr) であった。そこで、アフェレシス機器の特徴を検討した。機種により採取回数、採取された CD34 陽性細胞数、アフェレシス 1回あたりの CD34 陽性細胞数、および採取後のドナー血小板数は差があることが判明した (表 8)。すなわち、CD34 陽性細胞の採取効率が最も良好なのが SM であり、アフェレシス後の血小板数がもっとも保たれているのが SA であった。

D. 考察

今回の検討では CD34 陽性細胞数が 2×10^6 /kg 未満で myeloablative 前処置で移植した症例は実際に 17例 (myeloablative 前処置例の 13.9%) 存在した。 2×10^6 /kg 以上の症例に比較

し、移植後の白血球の回復に、より多くの日数を要したが、移植後 15.1 日で回復しており、臨床的に問題になるとは思われなかった。また、GVHD の発症頻度も変わらず、今回の検討では $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも十分、許容できるものと思われた。

採取される CD34 陽性細胞数はドナーによって差異が大きく $4 \times 10^6/\text{kg}$ を大幅に上回る例もあったが、もっとも多かったのは $2 \sim 3 \times 10^6/\text{kg}$ であった。採取目標値が $2 \sim 4 \times 10^6/\text{kg}$ 以上であることが予想されるため、当然の結果と言えようが、もし、採取目標値が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でもよいことになれば、アフェレシス回数が減りドナーの負担が軽減される可能性が高い。採取回数が 2 回の例が 61 例 (39%) あり、採取後の血小板数が平均 4.8 万というかなり低値であることを考えると、これらのドナーが 1 回のアフェレシスで終了できれば、血小板数が少なくとも 5 万/ μL 以上は保たれると思われるからである。

至適な CD34 陽性細胞数を定めるためには、最終的には患者の予後の検討をして決定することが理想的ではあるが、基本的に優先されるのはドナーの安全性確保や負担の軽減である。例えば骨髄移植においては、必要な有核細胞数は $2 \sim 3 \times 10^8/\text{kg}$ とされるが、これは $3 \times 10^8/\text{kg}$ 以上と比較した上で至

適細胞数として定められたのではない。最低限生着に必要な細胞数という観点から定められた数値である。したがって、同種末梢血幹細胞移植においても、最低限生着に必要な細胞数という観点から、CD34 陽性細胞数の最少限度の数を定めるべきである。また、2 回以上のアフェレシスはドナーにかなりの負担をかける (血小板数低下、5 万/ μL 未満) という点を忘れてはならない。

したがって、CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも生着に問題ないというデータを蓄積し、例えば $1 \times 10^6/\text{kg}$ が必要最少限度の細胞数という基準が設けられれば、多くのドナーの負担が軽減され、安全性が向上するものと思われる。

また、アフェレシス機器の種類によって、CD34 陽性細胞の採取効率とアフェレシス後の血小板数が異なることを、よく理解することも、ドナーの安全性確保の観点から重要と考える。

E. 結論

同種末梢血幹細胞移植において、必要最少限度の移植 CD34 陽性細胞数を定めることは、ドナーの安全性確保の観点から、依然として重要な課題である。今回の検討では $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満でも大きな問題はなく、必要最少限度の移植 CD34 陽性細胞数を $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満に

設定できる可能性が示された。

G. 研究発表 なし。

F. 健康危険情報 なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし。

表 1. 患者背景

男/女	89/66	
年齢 (歳)	38.9 ± 12.1	
原疾患	AML	47 (30.3)
	ALL	35 (22.6)
	他白血病	1 (0.7)
	MDS	16 (10.3)
	CML	21 (13.5)
	MM	7 (4.5)
	ML	14 (9.0)
	AA	9 (5.8)
	固形腫瘍	2 (1.3)
	他	3 (1.9)
	計	155 (100)

表 2. ドナー背景

男/女	78/77
年齢 (歳)	38.8 ± 12.8

表 3. 移植前処置

移植前処置	例数 (%)
myeloablative	122 (78.7)
RIST	25 (16.1)
他	8 (5.2)

表 4. 移植に用いた CD34 陽性細胞数

CD34 陽性細胞	$x < 1$	$1 \leq x < 2$	$2 \leq x < 4$	$4 \leq x < 8$	$8 \leq x$	計
n	1	22	52	65	15	155
%	0.7	14.2	33.5	41.9	9.7	100

表 5. myeloablative 前処置例 (122 例) の解析

移植 CD34 陽性細胞	$2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満	$2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上	p
n	17	105	
生着	17	101	
WBC が $1000/\mu\text{L}$ 以上に回復する日数	15.1 ± 2.3	13.5 ± 3.4	0.02
Plt が $2 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 以上に回復する日数	21.6 ± 9.2	29.7 ± 35.4	0.055
Ret が 1%以上に回復する日数	45.7 ± 90.7	22.12 ± 20.5	0.3

表 6. GVHD の発症率

CD34 (x10 ⁶ /kg)	<2.0	≥2.0	P
n	17	101	
aGVHD発症率 (%)	52.9	67.4	0.25
aGVHD GII 以上 (%)	35.3	37.2	0.88
aGVHD GIII 以上 (%)	11.8	7.0	0.50
cGVHD 発症率 (%)	57.1	61.1	0.78
cGVHD (limited) 発症率 (%)	14.3	18.1	0.73
cGVHD (extensive) 発症率 (%)	42.9	43.1	0.99

表 7. アフェレシスの回数とアフェレシス後のドナー血小板数

アフェレシス回数	1	2	3	4
n	64	61	25	2
%	41.3	39.4	16.1	1.3
総採取 CD34 陽性細胞数 (x10 ⁶ 患者体重)	5.1±3.2	4.7±2.4	3.2±2.1	1.47
アフェレシス後血小板数 (万/μL)	11.4±3.2	4.8±2.4	8.4±2.4	9.65

表 8. 採取器機の比較

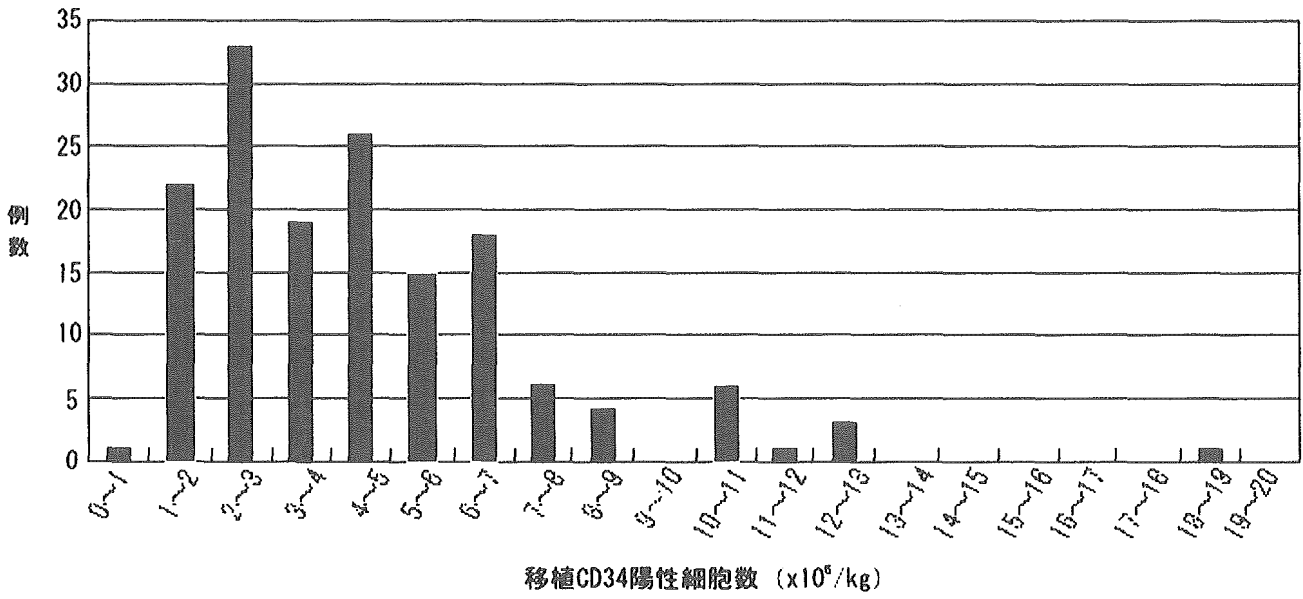
	Spectra manual	Spectra auto	Fresenius
n	90	15	50
採取回数	1.6±0.7	1.7±0.8	2.0±0.8
CD34 総数	5.0±3.0*	3.6±2.8*	4.0±2.3
CD34/アフェレシス	3.8±3.0	3.2±3.4	2.4±1.7
アフェレシス後血小板	9.7±3.8**	13.2±5.1**	9.4±2.6

統計学的有意差

比較項目	SM vs SA	SA vs Fr	Fr vs SM
採取回数	NS	NS	0.0025
CD34 総数	0.09	NS	0.029
CD34/アフェレシス	NS	NS	0.00058
アフェレシス後血小板	0.02	0.013	NS

Spectra manual :SM, Spectra auto: SA, Fresenius : Fr

図1. 移植に用いた CD34 陽性細胞数の度数分布



分担研究報告書

同種末梢血幹細胞移植の有用性に関する研究

分担研究者 谷本光音 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨 同種末梢血幹細胞移植(allo-PBSCT)の確立を目的として臨床的検討を行った。健常人ドナーに対する G-CSF 投与による PBSC 採取は比較的高齢者まで安全に実施可能であるが、稀に心血管障害や脾臓破裂、造血器腫瘍発症などの有害事象やアフエレーシスに伴う合併症などがあり、ドナー適格性と実施方法に関して条件設定と十分なインフォームド・コンセントが必要である。現行のドナー全例登録システムによる長期安全性の継続検討が必要である。Allo-PBSCT と同種骨髄移植との前方向的比較試験は、ドナーの観点からも将来非血縁者間 allo-PBSCT を具体化するために必須である。PBSC を用いた骨髄非破壊的移植(RIST)は、移植前処置に伴う副作用が軽度であり、高齢者や臓器機能低下者での feasibility は確立された。造血器腫瘍に関しては、移植時に化学療法感受性であること、病状が安定していることが良好な予後に関与することが示唆され、低悪性度リンパ腫で良好な結果が得られている。今後適切な施行病期、前処置と免疫抑制法、幹細胞ソース、また固形腫瘍に関しては疾患別の抗腫瘍効果を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

同種骨髄移植(allogeneic-Bone Marrow Transplantation;allo-BMT)に代わる新しい造血幹細胞移植法として、同種末梢血幹細胞移植(allogeneic-Peripheral Blood Stem Cell Transplantation;allo-PBSCT)の確立を目的とする。本研究では、健常人同胞ドナーからの PBSC の至適採取法および、PBSC を用いる同種移植術式を確立する。また PBSC を用いた骨髄非破壊的移植(Reduced intensity stem cell trans-plantation:RIST)の臨床研究を行う。

本年度の報告書では、①岡山大学血液・腫瘍内科における健常人ドナーからの PBSC 採取の至適方法と安全性の検討、②岡山大学血液・腫瘍内科における RIST の成績、を報告する。

① Allo-PBSCT では、骨髄移植と比較して、採取できる幹細胞・前駆細胞数が多く造血の回復が早いといった利点があり、また、ドナーの観点からも、全身麻酔の必要がないという利点がある。一方、同種末梢血幹細胞を提供するドナーは、数日間の顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)大量投与の後に、成分採血装置を介して造血幹細胞を提供するが、生理活性物質ではあるものの、G-CSF の大量投与の長期的な安全性は確立されていない。また、アフエレーシスに関しても、G-CSF 大量投与後に行うことや血小板や血漿の成分献血と比較して処理量が大量であることもあり、総合的

観点から骨髄採取より安全であるとは言えない。2000年4月に同種末梢血幹細胞移植が保険の適用を受けた時点から、日本造血細胞移植学会によるドナーの全例登録が行われており、短期・中期の有害事象については情報が集積されつつあり、現在までに、G-CSF 投与やアフエレーシスの短期的な有害事象に加えて、因果関係は証明されていないが、同種末梢血健常人ドナーにおける白血病発症が報告されている。本研究では、G-CSF 投与後の健常人ドナーからの同種末梢血幹細胞(allo-PBSC)採取の短期的安全性を検討するために、当科で allo-PBSC を採取した健常人ドナーにおける有害事象を解析した。

② Allo-PBSCT では、allo-BMT に比し多量の造血幹細胞が得られることと、移植後の造血回復が速く移植関連毒性が少ないこと、リンパ球輸注が実施しやすい利点から allo-PBSCT を用いた RIST の臨床研究が造血器腫瘍のみならず固形癌に対しても注目されており、我々の自験例を検討する。

B. 研究方法

① 岡山大学医学部・歯学部附属病院で allo-PBSC 採取を行った健常人ドナー76名について、後方視的に有害事象を検討した。ドナーに対しては、日本造血細胞移植学会・日本輸血学会により作成された「同種末梢

血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」に準じて適格性を検討し、書面による同意を得た。10 μ g/kg または 400 μ g/m² の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を 4~6 日間皮下注射し、4 日目から Spectra (Gambro) を用いて採取を開始し、ドナー体重当たり 200ml の処理を行った。ドナー76名の年齢中央値は 38.5 歳 (15~68)、男女比は 32/44、患者体重当たりの採取 CD34 陽性細胞数の中央値は 4.27 (0.84~23.73) $\times 10^6$ 、採取回数中央値は 2(1~3)回であった。なお、ドナーには PBSC 採取に際して全例に書面による同意が得られている。

② 骨髄非破壊的移植(NST or RIST)は、当科で実施した造血器腫瘍と固型癌、計 39 例を解析した。なお、移植症例には治療に際して全例に書面による同意が得られている。また解析に際し、個人情報保護の点からカルテ番号など患者が特定できるものを用いず、倫理的に配慮されている。

C. 研究結果

① Allo-PBSC 採取における有害事象として、血管迷走神経反射 (VVR) 4 件と貧血の合併を伴う穿刺部位の血腫 1 件とがあった。

血管迷走神経反射については、心拍数が低下し、血圧測定不能となったため、硫酸アトロピン投与とアフェレーシスの中止を必要とした事例を経験した。この後、心電図モニターを装着して心拍数を連続的に観察することとし、心拍数が低下した時点で、処理速度の減速と Semi Fowler 位をとることなどによって対処可能となった。

穿刺部位の血腫を起こしたドナーは、64 歳女性で、虫垂炎 (28 歳)、食道潰瘍(50 歳)の既往があり、健診で高コレステロール血症と肝障害を指摘されるも放置していた。入院時、身長 154 cm、体重 50.9 kg、血圧 140/72、脈拍数 72/分、理学所見上異常はなかったが、肘静脈を含め末梢血管が細く穿刺困難と判断された。検査所見では、LAP 83 IU/L、 γ -GTP 61 IU/L、LDH 583 (正常値: 236~455) IU/L、T-cho 314 mg/dl 以外正常範囲であった。G-CSF 投与 5 日目に大腿静脈へ挿入したダブルルーメンカテーテルを介して採取を行った

が、採取中に気分不良あり、血圧が 80/54 まで低下したが補液にて改善していた。採取終了後、刺入部に血腫が出現し、Hb 値 7.7 g/dl であったため以後の採取は中止された。Hb 値は G-CSF 投与 7 日目に 5.7 g/dl まで低下したが鉄剤の投与で回復し、血腫も消失したため G-CSF 投与 22 日目に退院となった。

② 岡山大学 血液・腫瘍内科において、1999 年 1 月~2004 年 2 月に実施した NST 39 例を解析した。年齢は 16-67 歳で中央値 52 歳、疾患状態は寛解期 4 例、Sensitive relapse 5 例、非寛解期 30 例であり、同種の再移植が 1 例含まれていた。疾患は AML 6 例(1 例は再移植)、ALL 1 例、MDS 6 例(RA 2 例、CMMoL 1 例、RAEB 3 例)、CML 1 例、NHL 13 例、MM 2 例、AA(VSAA) 1 例、固型癌 9 例(腎癌 4 例、胃カルチノイド、小腸腺癌、神経鞘腫)であった。RIST を選択した理由は、再移植、高齢、腎障害、難治性感染症、進行癌などである。ドナーは年齢 21-62 歳で中央値 45 歳、血縁 PBSC が 27 例、血縁 BMT が 2 例、非血縁 BMT が 7 例、非血縁臍帯血 3 例。移植前処置法は、fludarabine(Flu)25mg/m²/day \times 5 日間と cyclophosphamide(CY)30mg/m²/day \times 2 日間を基本としたものが 23 例、Flu と BUS、MEL、Ara-C、Rituximab、ATG などの薬剤の組み合わせが 14 例、CY/CA が 2 例、GVHD 予防は CSP/sMTX が 32 例その他 7 例、移植された CD34+細胞数は 3.21(1.6-10.8) $\times 10^6$ /kg であった。移植後造血回復は好中球 $> 500/\mu$ l に 14(7-40)日、血小板 $> 20000/\mu$ l 以上に 15(8-32)日であった。RAEB の 2 例、AML 再移植の 1 例で早期死亡がみられたが、移植時の副作用は NCI-CTC の基準で 3 度以上は 8.3%(3/36 例)であり臨床的に管理は容易であった。急性 GVHD は grade III 以上が 19%(7/36 例)にみられ 2 例死亡した。また慢性 GVHD は全例 extensive type で 50%(13/26 例)にみられ 4 例死亡した。また、CR を維持していた NHL(FL)が遅発性の真菌感染症で死亡した。移植後のキメリズム解析(STR 法)では、day 28 においてリンパ球(CD3)系または多核球系に関して、94%(34/36)の症例で 90%以上のドナー型が達成され、リンパ球(CD3)系の達成がより早かった。SAA の 1 例で拒絶がみられた。造血器腫瘍では評価可能 27 例で CR 48%(13/27)、PR 22%(6/27)、SD または PD 30%(8/27)が得られ、全症例

の予測 OS は移植後 1 年 60.3%、2 年 17.6%であった(観察期間中央値 18.3 ヶ月)。移植前に化学療法感受性を有するかまたは寛解状態であった 9 例(5 例が低悪性度リンパ腫)は 7 例寛解を維持し、予測 OS は移植後 1 年 85.7%であるが、1 例再発、1 例が遅発性感染症(前出)にて死亡した。固型癌では、実施の feasibility に関しては、全例移植関連毒性は grade 2 以下であり、臨床的に容易に管理可能であった。腎癌の 4 例中 1 例は PR、2 例は SD、1 例 PD であり、生存期間は移植後 226-416 日であった。PR の 1 例では抗腫瘍効果は約 12 ヶ月継続したが、その後腫瘍の進行と全身型の慢性 GVHD、感染症の合併により死亡した。胃カルチノイド、小腸腺癌、神経鞘腫の 3 例は PD であった。全体では、grade III の急性 GVHD が 33%(3/9)、慢性 GVHD が 50%(4/8、全身型 3 例、局所型 1 例)であったが、PR が観察された上記の 1 例以外では、GVHD と抗腫瘍効果の関連は明らかでなかった。

図 1 造血器腫瘍：全症例の overall survival N=27

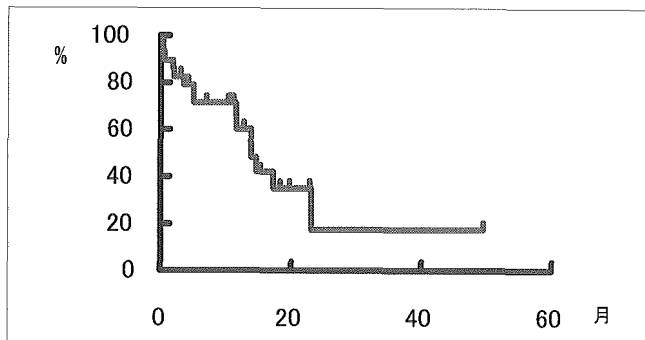
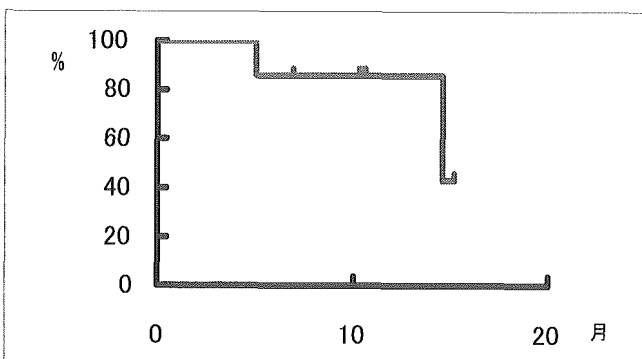


図 2 造血器腫瘍：移植前寛解または化学療法感受性を有する症例の overall survival N=9



D. 考察

① 今回は、単施設の短期的有害事象のみについて検討した。頻度の高い、ACD 液によるクエン酸中毒や VVR に対しては、グルコン酸カルシウムの持続注入などの予防措置を講じるだけでなく、バイタルサインの連続的または頻繁な確認と、直ちに対応できる体制を整えた上で採取をすることの重要性が再確認された。穿刺部位に血腫を起こしたドナーは、高齢であり、血管の脆弱性があった上に、G-CSF に対する疼痛に対する鎮痛剤としてアスピリンを使用していたことが血腫の発生につながったと推定された。その後日本造血細胞移植学会・日本輸血学会により作成された「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」では、年齢に関しては、成分献血の対象年齢である 18~54 歳をはずれるドナーに対しては「各施設の責任でより慎重に適格性を判定」すること、解熱・鎮痛剤に関しては「動員からアフエレーシス終了までアスピリン製剤は使用しない」と記され、また、やむを得ない場合以外は末梢静脈から採血ルートを確認することとされている。以上から、単施設の経験からでも、「ガイドライン」の普及・遵守の重要性が確認された。G-CSF の長期的な安全性に関しては、今後の解析が待たれる。

② RIST では、前処置の副作用の軽減により、従来と同種造血幹細胞移植に比しより高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、同種移植の適応が拡大した。自験例では、fludarabine を含む前処置により、Tリンパ球のキメラリズムは、移植後 28 日以内に、顆粒球系またはリンパ球系に関して 90%以上のドナー型が達成されたが、従来と同様に GVHD 対策は重要であり予後に影響するため免疫抑制剤の減量法やドナーリンパ球輸注のタイミングなど解決すべき問題がある。また GVL 効果に関しては、低悪性度リンパ腫への有効性が示唆されるとともに、一部の化学療法抵抗性の AML(M5b)や Ph 陽性 ALL に対し完全寛解が得られた。一般に移植前に化学療法感受性または寛解期であることが良好な予後に影響する重要な因子と考えられた。今後さらに疾患別また病期別に予後を検討する必要がある。固型癌の RIST は実施の feasibility は確立された

と考えられるが、腫瘍別の効果は腎癌に対し期待される者があり。今後組織別に phase II レベルで検証する必要がある。

E. 結論

① 施設、採取担当者、ドナーの適格性判定などの面で万全の採取体制で同種末梢血幹細胞採取を行っていくとともに、全例登録されてきた同種末梢血幹細胞ドナーへの長期的影響の検討と、骨髄採取ドナーとの比較などを通して G-CSF 投与の長期的な安全性に関して、さらに情報を蓄積する必要がある。

② RIST では、fludarabine を含む前処置では、副作用は軽度で高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、移植後の造血回復は PBSC を用いた場合、従来の骨髄破壊的 allo-PBSCT と同様に速やかであった。生着に関してはリンパ球のキメリズムは移植後早期にほぼドナー型が達成された。移植前に寛解期または化学療法感受性を有することが、良好な予後に関与すると考えられた。固形癌の RIST に関しては、腫瘍別の抗腫瘍効果を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報など

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, Harada M, Tanimoto M, Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Br J Haematol* 124(2):190-194,2004

Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto KK, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M. Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC

mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44(4):526-532,2004

Tanaka M, Yamada M, Ono T, Noguchi Y, Uenaka A, Ota S, Hata H, Harada M, Tanimoto M, Nakayama E. Inhibition of RL male 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the RLakt gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the GM-CSF gene by in vivo electroporation. *Cancer Sci* 95(2):154-159, 2004

Kojima K, Sakai I, Hasegawa A, Niiya H, Azuma T, Matsuo Y, Fujii N, Tanimoto M, Fujita S. FLJ10849, a septin family gene, fuses MLL in a novel leukemia cell line CNLBC1 derived from chronic neutrophilic leukemia in transformation with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia* 18(5): 998-1005, 2004

Asaumi N, Niiya K, Yoshida C, Shibakura M, Niiya M, Tanimoto M. Complete remission of cyclic thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15(5):439-440, 2004

Hiraki A, Fujii N, (Murakami T), Kiura K, Aoe K, Yamane H, Masuda K, Maeda T, Sugi K, Darzynkiewicz Z, Tanimoto M, Harada M. High frequency of allele-specific down-regulation of HLA class I expression in lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 24(3a):1525-1528, 2004

Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, Ishimaru F, Harada M, Tanimoto M, Shimizu K. Prevalent hyper-methylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol* 25(3):685-691, 2004

Niiya M, Niiya K, Shibakura M, Asaumi N, Yoshida C, Shinagawa K, Teshima T, Ishimaru F, Ikeda K, Tanimoto M. Involvement of

ERK1/2 and p38 MAP kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells. *Oncology* 67(3-4):310-319, 2004

Kondo E, Akatsuka Y, Nawa A, Kuzushima K, Tsujimura K, Tanimoto M, Kodera Y, Morishima Y, Kuzuya K, Takahashi T. Retroviral vector backbone immunogenicity: identification of cytotoxic T-cell epitopes in retroviral vector-packaging sequences. *Gene Ther.* 12(1):252-258, 2005

Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van KL, Liu C, Tanimoto M, Teshima T. Stimulation of Host NKT Cells by Synthetic Glycolipid Regulates Acute Graft-versus-Host Disease by Inducing Th2 Polarization of Donor T Cells. *J Immunol* 174(1):551-556, 2005

2. 学会発表

橋本大吾、朝倉昇司、三宅幸子、山村 隆、VanKaer, Luc, Liu, Chen、谷本光音、豊嶋崇徳、NKT細胞刺激による急性GVHD予防、第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会、ワークショップ：造血幹細胞移植における免疫病態とその制御

青山一利、品川克至、小山幹子、新谷大悟、近藤英生、藤井伸治、石丸文彦、池田和真、那須保友、谷本光音、固形癌に対するRIST (reduced-intensity transplantation) 7症例の検討、第27回日本造血細胞移植学会総会、ポスターセッション12：RIST(2)：再生不良性貧血、その他、臨床研究、2004.12.16、岡山

吉田 功、池田和真、松尾恵太郎、藤井伸治、

谷本 安、品川克至、竹内 誠、谷本光音、原田実根、同種PBSTドナーにおけるG-CSF投与後の低酸素血症、第27回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ12：ドナーの安全確保、2004.12.16、岡山

内田亜希子、品川克至、矢野朋文、竹内 誠、原 雅道、上田恭典、近藤英生、藤井伸治、豊嶋崇徳、石丸文彦、池田和真、谷本光音、同種造血細胞移植後に合併した閉塞性細気管支炎10症例の検討、第27回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ14：合併症(1)：肺、中枢神経、2004.12.17、岡山

藤井伸治、増田浩三、平木章夫、青江啓介、松尾恵太郎、村上知之、池田和真、杉 和郎、谷本光音、Cytometric beads array (CBA)を用いた急性GVHDに關与するサイトカインのマルチ解析、第27回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ17：GVHD(1)：病体解析とGVL、2004.12.17、岡山

朝倉昇司、橋本大吾、松岡賢市、佐古田幸美、谷本光音、豊嶋崇徳、レシピエント非血液細胞に発現するアロ抗原はGVL効果を限弱する、第27回日本造血細胞移植学会総会 ワークショップ17：GVHD(1)：病体解析とGVL、2004.12.17、岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 取得特許：なし。
2. 実用新案登録：特になし。なし。
3. その他：特になし。なし。

Ⅲ. テーマーⅢ

造血幹細胞移植とその組織適合性抗原