

合血縁ドナー（部分不適合）からの移植術が現実的であることが推測され、今後は難治性の小児腫瘍の免疫療法として親子間のような HLA haplo-identical ドナーからの移植術の可能性を検討する必要がある。

E. 結論

小児における骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植術の有用性は、難治性固形腫瘍患者における免疫療法として、また造血免疫系腫瘍患者における造血幹細胞救済療法として有用である。同時に本法は HLA 不適合ドナーからの造血細胞移植術で、粘膜をはじめとする宿主細胞の破壊が少なく、GVHD の軽減や各種臓器障害の回避に有用性が高いと思われる。難治性固形腫瘍では組織適合抗原の発現頻度が腫瘍によってばらつきが大きく、移植片による免疫学的な抗腫瘍効果の評価は難しい面もある。本法を利用して親子間移植のような HLA 不適合ドナーからの移植術を推進すべきであり、本法の確立は小児患者の造血細胞移植術の安全性を確立するという観点から臨床的に価値が高い。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Kawano Y**, Chan LL, Watanabe T, Abe T, Okamoto Y, Makimoto A, Nakagawa R, Watanabe H, Suzuya H, Takaue Y: Cryopreservation of mobilized blood stem cells at a higher cell concentration without the use of a programmed freezer. *Ann Hematology* 83:50-54, **2004**
2. Nagasako N, Ijichi O, Shinkoda Y, Ikarimoto N, Kaji T, Nakame K, Takamatsu H, **Kawano Y**: Fetal ultrasonography to prevent irreversible neurological sequelae of neonatal neuroblastoma. *Pediatr Hemtol Oncol* 21:157-160, **2004**
3. Nakagawa R, Watanabe T, **Kawano Y**, Kanai S, Suzuya H, Kaneko M, Watanabe H, Okamoto Y, Kuroda Y, Chugoku-Shikoku Cord Blood Bank: Analysis of maternal and neonatal factors that influence the nucleated and CD34+ cell yield for cord blood banking. *Transfusion* 44:262-267, **2004**

4. Nagatoshi Y, **Kawano Y**, Okamura J: Comparison of the outcomes of allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors, matched sibling donors, and matched unrelated donor in Japanese pediatric patients: A single center result. *Pediatr Transplant* 8:260-266, **2004**
5. Nagatoshi Y, **Kawano Y**, Nagayama J, Okamura J: Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol* 125:766-768, **2004**
6. Shinkoda Y, Ijichi O, Tanabe T, Ishikawa S, Kamitamari A, Nishikawa T, Ikarimoto N, **Kawano Y**: Identical reconstitution after bone marrow transplantation in twins who received fresh and cryopreserved grafts harvested at the same time from their older brother. *Clin Transplant* 18:743-747, **2004**

2. 学会発表

1. Takayuki Tanabe, **Yoshifumi Kawano**, Yoshihisa Nagatoshi, Jun Nagayama, Yuichi Shinkoda, Osamu Ijichi, Jun Okamura: Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for refractory or relapsed acute leukemia in pediatric patients: A single-center analysis in Japan. 30th Annual Meeting of the EBMT Barcelona, Spain, March 28-31, 2004
2. Tsutomu Watanabe, Hiroko Suzuya, **Yoshifumi Kawano**, Ryuji Nakagawa, Yoshifumi Wakata, Toshihiro Onishi, Michiya Kaneko, Hiroyoshi Watanabe, Yasuhiro Okamoto, Yasuhiro Kuroda, Yoichi Takaue: Analysis of factors associated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced peripheral blood stem cell (PBSC) yield in healthy donors. The Xth Congress of the International Society of Hematology. Asian-Pacific Division. September 1-4, 2004, Nagoya, Japan
3. **Yoshifumi Kawano**, Osamu Ijichi, Takayuki Tanabe, Yuichi Shinkoda, Shuji Ishikawa, Takuroh Nishikawa, Izumi Masamoto, Yoshihisa Furukawa, Ikuro Maruyama: Double transplant strategy with purified CD133-positive cell autografting followed by allogeneic transplantation in pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia. The third

international symposium of stem cell, September 15-17,
2004, Shenyang, the People's Republic of China

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

『 骨髄非破壊的移植後のウイルス感染症と GVHD 病態の解明 』

分担研究者 武元 良整 医療法人幸良会 シーピーシークリニック/副院長

研究要旨 ミニ移植（骨髄非破壊的移植）におけるウイルス感染症対策は急務である。これまでは移植適応外であった高齢者への移植に向けて、ウイルス感染症と GVHD が生存に及ぼす実態を明らかにする。

A. 研究目的

ミニ移植におけるCMV感染症は高頻度であるとの報告が海外では散見される。日本でのミニ移植に関する報告が少ないため、CMV感染症の実態を明らかにし、ウイルス対策を構築する。次にGVHDと生存率との解析を試みる。

B. 研究方法

ミニ移植施行例に移植後定期的にHRP-C7を用いてCMVの監視を行う。患者側因子などから統計学的手法により生存に関する因子を抽出する。

<倫理面への配慮>

ヘルシンキ宣言（2002年ワシントン改訂）に基づいた倫理的原則を遵守する。

C. 研究結果

1. CMV感染頻度は80.9%と高い。
2. 単変量解析ではHazard ratioの高い順に（生存率の良い方向）a.標準リスクでの移植、b.GVHD（2-4度）合併例、c.女性。であった。

D. 考察

ミニ移植の安全性と有効性が証明されると、現在の移植例から約3倍程度にまで適応症例が増加する。したがって、この検討は早期に結論が導き出される必要性もある。今回の解析によると移植時期が最も重要な因子であった。移植治療は最後の切り札ではない。診断時から移植も治療の選択肢の一つになると、さらに、生命予後は改善されるであろう。今後の追試が必要である。

E. 結論

ミニ移植の臨床応用が標準化するまでにはウイルス感染対策とGVHDへの対応が必須課題となるであろう。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Obama K, Utsunomiya A, Takatsuka Y and Takemoto Y. Reduced -intensity non-T cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of feto-maternal tolerance. Bone Marrow Transplant 2004, 34: 897-899.

2. 学会発表

1. Takemoto Y. High risk of CMV infection and disease in adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) patients following allogeneic stem cell transplantation. The Xth congress of the international society of hematology, Asian-Pacific Division.(Nagoya,Japan)・2004.
2. 武元良整、他：骨髄非破壊的移植（RIST）の生存に関する因子。2004年12月16,17日 第27回日本造血細胞移植学会（岡山）
3. 武元良整、他：造血細胞移植後のCMV抗原血症陽性例の検討。第78回日本感染症学会総会2004年4月6,7日（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

『 骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植における至適 GVHD 予防法の確立 』

分担研究者 神田 善伸 東京大学医学部附属病院／無菌治療部 特任講師

研究要旨 HLA 一致同胞間骨髄移植において、GVHD が出現することによって生存率が改善したのは、進行期患者において Grade I の急性 GVHD が認められた場合のみであった。すなわち、GVHD が出現することによって最終的な生存率が改善するという状況は非常に限定されている。今後、GVL 効果を利用する治療法が発展していくためには、腫瘍特異的な免疫療法を併用することによって、GVHD と GVL 効果を分離するための対策が必要であろう。

A. 研究目的

第I期のヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の確立と普及に関する研究」班において、白血病、骨髄異形成症候群に対して骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植を安全に行うことなどが明らかになった。第II期の分担研究として、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植における抗腫瘍効果の中心を担うGraft-versus-leukemia(GVL)効果と、その反面にあるGraft-versus-host disease (GVHD)の関連を調査した。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて、1991年から2000年の間に、白血病、骨髄異形成症候群に対してHLA一致同胞からの同種骨髄移植を行った2114症例のデータを抽出した。移植後のGVHDの発症の有無別に再発率、非再発死亡率、無病生存率を比較した。第一、第二寛解期の急性白血病、第一、第二慢性期の慢性骨髄性白血病、白血病化していない骨髄異形成症候群を病初期群、その他を進行期群と定義した。

<倫理面への配慮>

データベース上で患者データは全て連結不可能匿名化された。

C. 研究結果

急性GVHDを発症することによって再発率は有意に減少したが、非再発死亡率がさらに大きく増加したため、無病生存率の改善にはつながらなかった。慢性GVHDにおいても、再発の減少と非再発死亡率の増加が同等であった。GVHDが出現することによって生存率が改善したのは、進行期患者においてGrade Iの急性GVHDが認められた場合のみであった。

D. 考察

GVHDが出現することによって最終的な生存率が改善するという状況は非常に限定されている。今後、GVL効果を利用する治療法が発展していくためには、腫瘍特異的な免疫療法を併用することによって、GVHDとGVL効果を分離するための対策が必要であろう。

E. 結論

本研究においてGVHDとGVL、最終的な生存率との関連について明らかにすることができた。本研究の結果は非特異的な同種免疫反応に依存した移植療法の限界を示すものであり、今後は腫瘍特異的な免疫反応を高めるための研究が必要である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Natsu Ogawa, Yoshinobu Kanda, Mari Matsubara, Yuki Asano, Masahiro Nakagawa, Mamiko Yanagimoto, Koji Kandabashi, Koji Izutsu, Yoichi Imai, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shiho Tsujino, Seishi Ogawa, Katsunori Aoki, Shigeru Chiba, Toru Motokura, Hisamaru Hirai. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplantation* 33:549-552,2004
2. Koji Izutsu, Yoshinobu Kanda, Hitoshi Ohno, Hiroshi Sao, Hiroyasu Ogawa, Yasushi Miyazaki, Keisei Kawa, Yoshihisa Koderu, Shunichi Kato, Yasuo Morishima, Hisamaru Hirai. Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. A study from the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 103:1955-1960,2004
3. Yoshinobu Kanda, Koji Izutsu, Hisamaru Hirai, Hisashi Sakamaki, Tohru Iseki, Yoshihisa Koderu, Shinichiro Okamoto, Hideki Mitsui, Koji Iwato, Noriyuki Hirabayashi, Tatsuo Furukawa, Atsuo Maruta, Masaharu Kasai, Yoshiko Atsuta, Nobuyuki Hamajima, Akira Hiraoka, and Keisei Kawa. Effect of graft-versus-host disease on the outcome of bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling donor using GVHD prophylaxis with cyclosporine A and methotrexate. *Leukemia* 18,:1013-1019,2004

2. 学会発表

1. Yoshinobu Kanda. Strategy for HLA-mismatched transplantation. 1st International Workshop on Non-myeloablative Stem Cell Transplantation Japan. Atami 2004年2月
2. 神田善伸 固形癌におけるミニ移植の応用と今後の展望 第42回日本癌治療学会総会 招請講演(日本シエーリング・ランチョンセミナー) 京都 2004年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

『 骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植における免疫能回復と抗腫瘍効果の機構解明 』

分担研究者 長藤 宏司 九州大学病院／第一内科 助手

研究要旨 治療抵抗性固形腫瘍の患者に対して骨髄非破壊的治療を移植前治療とする同種末梢血幹細胞移植を施行した。対象症例は全 13 例（膵癌 7 例、胃癌、大腸癌、腎癌、胸腺癌、ユーイング肉腫、悪性組織球症、各 1 例）である。膵癌の 2 例に CR と PR、大腸癌、胸腺癌、悪性組織球症、各 1 例に PR を認めた。GVT 効果が確認された症例では、全例 gradeII 以上の急性 GVHD が出現した。また GVHD の出現しない症例では GVT 効果は出現しなかった。急性 GVHD の出現しなかった 5 症例の移植後生存期間中央値は 54 日、急性 GVHD の出現した 8 症例の移植後生存期間中央値は 200 日であった。極めて予後不良である進行膵癌において、本療法では 6 例中 2 例に PR 以上の腫瘍縮小効果という有望な成績が得られた。本療法における GVT 効果はマイナー組織適合抗原 (mHA) を標的にした同種免疫反応によりもたらされると考えられている。この分子機構を明らかにするために、現在我々は GVT 効果が確認された患者末梢血に存在する mHA 特異的細胞障害性リンパ球の解析を行っている。

A. 研究目的

白血病の治癒的治療法として確立されている同種骨髄移植や同種末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) の効果発現機構は、移植前の骨髄破壊的治療による抗白血病効果よりも、ドナー由来免疫担当細胞による移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) に伴う抗白血病効果 (graft-versus-leukemia, GVL) により依存していると考えられている。加えて同種 PBSCT 後の血液細胞の生着と GVL 発現には、移植前の骨髄破壊的治療は必須ではなく、免疫抑制療法を主体とする骨髄非破壊的治療を移植前治療とする幹細胞移植 (non-myeloablative stem cell transplantation; NST) が有用であり、毒性、治療関連死が少ないことが明らかとなった。近年、転移性乳癌や腎細胞癌など固形腫瘍に対して施行された同種骨髄移植や同種 PBSCT においても、GVL 効果と同様の移植片対腫瘍 (graft-versus-tumor, GVT) 効果が観察されている。従って本研究では、抗癌剤治療に抵抗性の固形腫瘍に対し GVT 効果を期待した NST を施行し、安全性と有効性を検討すると共に、GVT 効果の分子機構を解析することを目的とする。

B. 研究方法

治療抵抗性固形腫瘍の患者に対して骨髄非破壊的治療を移植前治療とする同種末梢血幹細胞移植を施行した。対象症例は全 13 例（膵癌 7 例、胃癌、大腸癌、腎癌、胸腺癌、ユーイング肉腫、悪性組織球症、各 1 例）である。同意の上同胞の HLA タイピングを行い、ドナーを選択した。レシピエントは 65 歳以下で十分な主要臓器機能を有し (ECOG performance status 0-2、肝機能 T.Bil \leq 1.5mg/dl、AST、ALT \leq 正常上限の 2 倍、腎機能 Creat. \leq 1.5mg/dl、肺機能 PaO₂ \geq 60Torr、心機能 EF \geq 60%)、測定可能病変あるいは評価可能病変を持ち、かつ HLA の一致する同胞からの末梢血幹細胞採取可能な症例を選択した。ただし症状を有する脳転移例、間質性肺炎、重篤な心疾患、コントロール不良な糖尿病、重篤な感染症、その他主治医が不適と判断した症例は除外した。HLA 一致同胞に G-CSF (10 \square g/kg) を 5 日間皮下投与して PBSC を動員し、4、5 日目にアフエレーシスによって PBSC を採取し凍結保存した。一方、患者に対する移植前の骨髄非破壊的治療として (1) cyclophosphamide と fludarabine、(2) fludarabine と Busulfan、(3) fludarabine と TBI、のいずれかを前処

置とし、day0にPBSCを経静脈的に輸注した。移植目標はCD34陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ (レシピエント体重)とした。GVHD予防には、標準的なmethotrexateとcyclosporineの併用投与を行った。支持療法や感染症予防は同種骨髄移植に準じて実施した。生着およびキメラ状態の解析には造血回復(好中球 $500/\mu\text{l}$ 、血小板 $20,000/\mu\text{l}$)の他に、FISH法による性染色体、PCR法によるマイクロサテライト・マーカー(VNTR, STR)を利用した。GVTの評価は測定可能病変における腫瘍縮小率を指標とした。

<倫理面への配慮>

患者本人およびドナーに対して、1)本研究の目的と方法、2)骨髄非破壊的前治療を併用した同種末梢血幹細胞移植、3)予想される効果と副作用、4)他の治療法との比較、5)同意撤回、などについて担当医師が説明文書を用いて十分に説明し、同意を得ることを前提とした。本研究は九州大学医学部倫理委員会の審査を受け、実施に関する承認を受けた。

C. 研究結果

100日以内の移植関連死亡は認められなかった。客観的抗腫瘍効果としては、膵癌の1例では移植37日目のCT検査上腫瘍が消失しCRに入ったことを認めた。しかし腫瘍消失に伴うステント挿入部の脆弱化が原因と思われる総胆管破裂を起こし57日目に死亡した。剖検にて膵頭部腫瘍のほぼ完全な消失を認めた。胃癌症例はSDであったが、移植前イレウスによりIVH管理下であったのが、移植後イレウス症状は消失し経口摂取可能となり移植後45日目に退院した。

膵癌の2例にCRとPR、大腸癌、胸腺癌、悪性組織球症、各1例にPRを認めた。GVT効果が確認された症例では、全例gradeII以上の急性GVHDが出現した。またGVHDの出現しない症例ではGVT効果は出現しなかった。急性GVHDの出現しなかった5症例の移植後生存期間中央値は54日、急性GVHDの出現した8症例の移植後生存期間中央値は200日であった。100日以内の腫瘍死は3例、100日以降は4例、他の2例は移植後413日、128日現在生存中である。以上より本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行可能と考えられた。

D. 考察

本療法は固形癌に対して国外でも積極的に臨床試験が行われており、腎細胞癌では比較的良好な成績が報告されているが、他臓器由来の固形癌を含めその効果は未だ確立されていない。進行膵癌は従来の治療法では極めて予後不良であるが、本療法施行6症例の内2例がPR以上と有望な成績が得られた。また胃癌症例はNCであり、イレウス症状の明らかな改善により退院可能となった点で本療法の有効性が示唆された。今後更に症例数を増やし、どの病態でNSTを用いた同種末梢血幹細胞移植が有効であるかその因子を同定する予定である。

これまでの本療法施行症例において移植後100日以内の腫瘍死が3例認められたことは、GVTが出現するまでの移植後2-3か月間の腫瘍増殖制御の必要性を示唆するものと考えられる。今後、(1)癌種別の治療対象症例選択、(2)移植前治療法の選択による完全キメラ状態への早期導入、(3)キメラ状態とGVTの相関、(4)移植前後での既存の抗癌剤の併用、などの点が本研究を通じ検討すべき課題と考えられた。

一方移入細胞の担うGVTの増強を図るための基礎的研究も重要である。本療法ではGVTとGVHDの密接な関連を認めることから、このGVTはマイナー組織適合性抗原(mHA)を標的にした同種免疫反応によりもたらされる可能性が高い。この分子機構を明らかにするために、現在我々はGVTが認められた患者末梢血に存在するmHA特異的細胞障害性リンパ球の検討を行っている。即ち同症例における患者・ドナー間のmHAフェノタイプの差異の検出、mHAペプチド結合HLAテトラマーを用いたmHA特異的T細胞レパートアの経時的变化の測定、mHA特異的細胞障害性T細胞(CTL)クローンの免疫学的性状の評価を行っている。これらの情報は、GVT効果を高め本療法の有効性を増強する方策を検討する上で極めて有用であると考えられる。

E. 結論

治療抵抗性固形腫瘍患者に対して、骨髄非破壊的治療を用いた同種末梢血幹細胞移植を安全に施行し得た。膵癌において有効症例を認め、本療法の有効性が示唆された。今後も症例を増やし、本療法の安全性と有効性をさらに検討する。本療法ではGVTとGVHDの密接な関連を認めることから、このGVT

はマイナー組織適合性抗原 (mHA) を標的にした同種免疫反応によりもたらされる可能性が高い。この分子機構を明らかにするために、現在我々は GVT が認められた患者末梢血に存在する mHA 特異的細胞障害性リンパ球の検討を行っている。即ち同症例における患者・ドナー間の mHA フェノタイプの差異の検出、mHA ペプチド結合 HLA テトラマーを用いた mHA 特異的 T 細胞レパートアの経時的変化の測定、mHA 特異的細胞障害性 T 細胞(CTL)クローンの免疫学的性状の評価を行っている。

GVT効果が確認された症例では、全例gradeII以上の急性GVHDが出現した。またGVHDの出現しない症例ではGVT効果は出現しなかった。本治療によるGVT効果とGVHDの分離が、最重要の検討課題である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

A Numata, K Yasuda, T Fukuda, E Baba, S Yamasaki, T Takase, T Miyamoto, K Nagafuji, M Harada. Regression of metastatic invasive thymoma after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Lancet Oncology, accepted

2. 学会発表

AKIHIKO NUMATA, KEIKO YASUDA, TAKAHIRO FUKUDA, EISHI BABA, SATOSHI YAMASAKI, KEN TAKASE, TOSHIHIRO MIYAMOTO, KOJI NAGAFUJI, SHUJI NAKANO and MINE HARADA

Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation as immunotherapy for pancreatic cancer and other solid tumors. Journal of Clinical Oncology, 22;14s, 172s, New Orleans, USA, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

『 臍帯血を用いた骨髄非破壊的造血幹細胞移植の検討 』

分担研究者 宮腰 重三郎 虎の門病院/血液科 医員

研究要旨 臍帯血ミニ移植後早期の同種免疫反応(day 9 fever)が、臍帯血を用いた骨髄非破壊的造血幹細胞移植後に発症することは当科の経験で判明していた。しかし、この day 9 fever の治療にはステロイド療法が唯一有効な治療法であることは、臍帯血移植を積極的に施行してきた小児科医も経験的に感じていたところであった。この day 9 fever の発症が予後を悪化させるため、発症をコントロールすることが可能であるかを retrospective に検討した。シクロスポリンより強力な免疫抑制効果をもつタクロリムスの使用は、day 9 fever の発症率を減少させ、さらに移植当日のタクロリムス血中濃度によりその発症率が依存した。以上のことより day 9 fever は臍帯血ミニ移植後におこる移植後免疫反応の1つの表現形である可能性が高いと考えられる。

A. 研究目的

近年の同種造血幹細胞移植の進歩は非常に早くなってきている。まず、移植前処置に関しては、骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を軽減した Reduced intensity stem-cell transplantation (RIST) が開発され、移植対象年齢を上昇させてきた。血液悪性疾患は高齢者に多く、これらの移植術で恩恵をうける症例も増えてきたのも事実である。

次にドナーに関しては、血縁者間、非血縁者間造血幹細胞移植は多くの経験がたまっていることに関しては最大の利点であるが、HLA 一致血縁者ドナーは2/3の症例で見つからず、骨髄バンクを介した移植は、登録から移植までに3~6ヶ月かかるため移植が施行できない症例も実際存在する。一方、臍帯血移植の問題は、生着不全が多いということと再発時や混合キメラ時に DLI が施行できない点にある。また、成人に対する臍帯血移植の経験が少ないことも課題である。一方、利点はドナーに危険を及ぼすことがないこと、HLA の一致度を落としても良いこと、登録から移植までに時間がかからない点が上げられる。

そこで近年、ドナーに危険を及ぼすことなく速やかに入手できる臍帯血と移植前処置の軽減による副作用軽減という2つの利点を持ち合わせた臍帯血

ミニ移植が行われるようになってきた。

以上のような理由から、臍帯血ミニ移植症例の経験が増えるにつれ、臍帯血ミニ移植後早期の38.5度以上の非感染性発熱、体重増加と皮疹を主症状とする同種免疫反応と思われる現象が確認された。しかし、この現象の発症は必ずしも患者にメリットをもたらすものではなく、逆にデメリットをももたらす可能性もあった。特に、この現象はシクロスポリンを移植後免疫抑制剤に使用することで、発症率も高く、また重症であった。本研究目的は、臍帯血ミニ移植後早期の同種免疫反応(day 9 fever)とGVHD 予防法に関して、特に移植後免疫抑制剤に使用するタクロリムスの day 9 fever への影響を retrospective に検討した。

B. 研究方法

2003年10月から2004年9月までに虎の門病院血液科において、HLA 一致ドナーがいないか、非血縁者ドナーがいても、血液疾患の状態が移植まで待てない、血液疾患をもつ成人を対象にした臍帯血ミニ移植症例で、移植後免疫抑制剤をタクロリムスとした34例が対象である。観察期間は8ヶ月中央値で(3-12ヶ月)。移植前処置は fludarabine 125 mg/m²、melphalan 80 mg/m² と TBI 4 Gy とした。

主目的: 1: day 9 fever の発症頻度と移植当日の

タクロリムスの血中濃度と day 9 fever の発症頻度の関係 2: day 9 fever に対する $\geq 1\text{mg}$ ステロイド療法使用頻度 3: 臍帯血ミニ移植後 100 日以内の非再発死亡と再発率

副目的: 1: 急性 GVHD の発症率 2: 生存率 day 9 fever の定義は、非感染性の $>38.5^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱と以下の 2 項目のうち 1 項目以上、体表の 25%以上を占める皮疹、ベースライン体重より 2.5%以上の増加とした。またステロイドホルモンの使用基準は、腎障害、呼吸障害の進行あるいは患者さんが耐えられなくなったと判断したときに 1mg 以上のステロイドを使用した。

<倫理面への配慮>

適応患者については、血液疾患が現状の治療では治療効果が望めず、また当然治癒に至らしめことが不可能な患者、さらに HLA 一致、不一致ドナーが血縁者間、非血縁者間に存在せず、または HLA 一致、不一致非血縁者からの骨髓提供まで原病の状態が待てない患者を対象とした。

また、ドナーに関しては、臍帯血であることより、倫理面の配慮は全く必要が無いと考えられる。

C. 研究結果

対象患者の年齢中央値は 54 歳(17-68)、体重中央値は 56.4kg (38-74.5)。診断は、骨髄性悪性疾患 17 例、悪性リンパ腫 8 例、成人 T 細胞性白血病 4 例、急性リンパ性白血病 3 例、重症再生不良性貧血 2 例、内 8 例は standard risk(急性白血病と悪性リンパ腫の寛解期および再生不良性貧血)で、26 例は high risk(standard risk 以外)であった。

移植臍帯血細胞数は、 $2.53 (1.63-3.46) \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞は $0.59 (0.11-3.28) \times 10^5/\text{kg}$ 、HLA 一致度は 5/6 (n=4)、4/6 (n=30)で、性別一致は 10 例、不一致は 24 例。

主目的 1: Day 9 fever の発症頻度は、32.4%で、移植当日のタクロリムスの血中濃度が 12ng/mL 未満であったとき、60.0%の day 9 fever を認めた。一方、血中濃度が 12ng/mL 以上の場合は 10.5%であった ($p=0.001$)。

主目的 2: ステロイドホルモンの使用は 1 例のみで 2.9%であった。

主目的 3: 移植後 100 日以内の非再発死亡は、全例で 23.5% (95% CI: 8-35.8)、day 9 fever ありで 20.0%

(95% CI: 5-39.1)、day 9 fever なしでは、22.0% (95% CI: 0-44.7)であった。移植後 100 日以内の再発率は全例で 20.4% (96% CI: 6.9-33.9)、day 9 fever なしで 26.1% (95% CI: 8.1-44.1)、day 9 fever ありで 8.3% (95% CI: 0-24)であった。

副目的 1: 急性 GVHD(II-IV)は、34.5% (95% CI: 17.3-51.7)であり、発症中央値は 34 日 (15-59)であった。

副目的 2: 1 年生存率は 59.0% (95% CI: 40-93.3)、day 9 fever なしで 55.7% (95% CI: 32.8-78.6)、day 9 fever ありで 66.7% (95% CI: 53.8-96.2)であった。

D. 考察

臍帯血移植後の非再発死亡が多く、その原因として感染死亡が主であるとの報告があり、生着が遅いことと GVHD がリスクになるとしている (Laughlin MJ, *et al.* N Engl J Med. 344, 2001)。しかし、臍帯血移植後の GVHD 予防方法については、不明な点が多く残っており、標準予防法が確立していないのが現状である。

そこで、当院で施行した臍帯血ミニ移植症例のうちシクロスポリン(n=24)とタクロリムス群(n=34)に分けて比較検討をしてみた。Day 9 fever 発症率は、シクロスポリン群で 75%、タクロリムス群では 32.4% ($p=0.003$)。さらにシクロスポリン群では 41.7%にステロイド療法が施行されたが、タクロリムス群では 2.9%($p<0.001$)であった。さらに day 9 fever ありでステロイドホルモンを使用した場合の移植後 100 日以内の非再発死亡は 68.8% (95% CI: 39.8-97.8)と極めて高かった。

Day 9 fever が出現することと治療としてステロイドを使用することが、非再発死亡を増加させるが、ステロイド使用自身が非再発死亡を増加させるのではなく、やはりステロイドを使用しなければならぬほどの day 9 fever 出現が、生命予後を悪くさせているものと思われる。

E. 結論

Day 9 fever は、シクロスポリンより強力な免疫抑制作用を有するタクロリムスの GVHD 予防によりその発症率は減少し、さらにタクロリムスの血中濃度に依存することより、臍帯血ミニ移植後に発症する移植後免疫反応の 1 つの表現形であると考えられる。確かにステロイドを必要とするような重症な day 9 fever は非

再発死亡の増加と生存率低下を招く可能性が極めて高いと考えられる。そこで、Day 9 feverの発症を押さえるためには移植後GVHD予防にタクロリムスを使用し、さらにタクロリムスの移植当日血中濃度を12ng/mL以上に保つことで対応可能と考えられる。一方、移植後の再発リスクが高い状態で臍帯血ミニ移植を受けられる症例が多いのが現状である。今回は統計学的な有意差は見出せなかったが、移植後100日以内の再発を減少させる可能性が否定できなかったが、day 9 feverを押さえることが、再発率を増加させる可能性があるため、今後は、臍帯血ミニ移植後のGVHD予防としてのタクロリムス血中濃度をより適正化させる必要がある。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyakoshi S et al.: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clinical Cancer Research*, 2004 Vol. 10, 3586–3592

2. 学会発表

Miyakoshi S: Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation (RICBT) in adults with hematological disease. American Society of Hematology 2004 (poster session)

Miyakoshi S: Efficacy of preventing pre-engraftment reactions using FK506 as Graft vs Host Disease prophylaxis following reduced-intensity cord blood transplantation. The 3rd International Congress on Immunosuppression.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

『 悪性リンパ腫に対する骨髄非破壊的移植の確立 』

分担研究者 林 邦雄 星ヶ丘厚生年金病院／血液・免疫内科 嘱託医

研究要旨 悪性血液疾患に対するミニ移植の安全性と有効性を調べる。当院の悪性リンパ腫の予後不良症例に対し自家移植を行ってきた。その経験に照らし、予後不良 症例の予後改善を期待し、HLA 一致同胞がいて且つインフォームドコンセントの得られた症例に対しミニ移植を施行することとした。また、悪性リンパ腫類縁疾患にも適応することとし、Multiple Myeloma, ATLL もその対象としたが、ATLL は他の施設で施行することとなった。臨床研究の対象となったのは悪性リンパ腫 2 例、Multiple Myeloma 1 例である。その内研究班の登録症例は悪性リンパ腫 1 例、ミニ移植施行症例はその他に multiple Myeloma 1 例である。ミニ移植の治療の安全性は確認出来たが、有効性については今後長期予後についての追跡研究が必要である。

A. 研究目的

課題「悪性リンパ腫に対する骨髄非破壊的移植の確立」に対し特に細胞免疫学的作用の有効性、安全性を確認することを目的としている。当院では悪性リンパ腫の予後不良症例に対し自家移植を行ってきた。しかし長期予後を見ても自家移植の限界を認めざるを得ない。強力化学療法 の限界を示すものであり、新たな戦術を必要としている症例群である。この症例群に対し、GVL効果、すなわちallo-immune effectを期待した治療は検討すべき治療戦術である。ただその治療効果が有効に機能するためには、病態の進行はAllo-immuneの効果がでる範囲内であればならない。化学療法による抗腫瘍除去効果が高く、且つ病態の沈静化が得られる症例をミニ移植の適応対象とする事が適切と判断した。

B. 研究方法

臨床研究の対象症例：統計的検討から、当院では International Prognostic Index (IPI) で High, High-Intermediate group、初回治療での有効性が乏しい症例、あるいは再発症例を予後不良悪性リンパ腫として、auto-PBSCT を実施してきた経緯がある。このような予後不良症例群からミニ移植適応症例を選んだ。原疾患の治療効果：Auto-PBSCT 後も再燃する症例があり、その限界を認識していたので、

allo-immune effect の期待してのミニ移植実施であった。寛解導入・強化療法は CR か、あるいは CR に近い状態を目標に行い、移植までの準備期間においても病態の動きが無く沈静化出来ている事を確認して移植治療を開始している。GVL 効果は常に GVHD との裏腹な現象であるだけに治療の安全性については厳重な検査と臨床観察を行って、合併症に対する対処が遅れないように最大限の注意を払った。病態の進行度：化学療法に対する反応からみた重症度とは別に、腫瘍細胞の S, G2, M, G1 各相の細胞の割合から Cell Cycle の動きを想定し、その速度からミニ移植の適応を検討したいと考えたが、今回は実施出来なかった。CR か、あるいは CR に近い状態が確認され、且つ沈積化が得られていることを臨床上確認することにとどまっている。

<倫理面への配慮>

1) 長期予後についての証拠が無い場合、治療対象者は再燃の可能性の高い症例を選択してミニ移植を実施した。統計的検討から、当院では International Prognostic Index (IPI) で High, High-Intermediate group、初回治療での有効性が乏しい症例、再発症例を予後不良悪性リンパ腫として、auto-PBSCT を実施してきた経緯があり、それに従ってミニ移植適応例を選んだ。患者にもその考え方を説明した。

2) Auto-PBSCT 後も再燃する症例があり、その限界を認識していたので、alloimmune effect の期待してのミニ移植実施であったが、GVL 効果は常にGVHD との裏腹な現象であるだけに治療の安全性については文献や他の施設の臨床医の情報に基づいての現況を説明することに努めた。化学療法の継続や今までの自家移植の治療の代替えとしての移植治療の評価を臨床医としての経験から積極的に説明した面もある。

3) 疾患の性質上、患者が高齢者、ドナーも高齢者の問題がある。

幹細胞移植学会ドナー登録を行ったところ、問い合わせがあった。学会では65歳未満としているのに我々のドナーは65歳以上であった為である。班会議では70歳未満となっていた。このことについてドナーは全く問題にしなかったが、厳しい問い合わせにどまどったことは事実である。

C. 研究結果

悪性リンパ腫に対するミニ移植の安全性と有効性、さらに各症例に対するミニ移植の治療経過を検討し、ミニ移植の適応疾患・病態を検討した。症例は3症例。症例 1.follicular lymphoma、症例 2.lymphoplasmacytoid lymphoma、症例 3. Multiple Myeloma

結果：症例1は過敏性肺臓炎合併のためミニ移植治療中止した。PRの病態であったが、肺臓炎のステロイド治療中に、完全寛解となった。Indolent lymphoma の中には、自然寛解になる症例があることを確認する事が出来た。ミニ移植治療評価に際しては自然寛解例も含まれている事も念頭に置くべきと考えた。症例2は化学療法により腫瘍は消えたが、M-蛋白が残り、minimal residual disease と判断しミニ移植を行った。acuteGVHDは皮膚でstage1、移植後造血障害である貧血は長く続いたが、M-蛋白は消え完全寛解となった。症例3は登録症例ではないが、B細胞性悪性血液疾患で症例2との類縁疾患としてミニ移植を行った。研究費でキメラ検索を行った。化学療法による副作用は無かった。Chronic GVHDとして肝障害を認めた。また免疫力低下によるCMV抗原の陽性を繰り返し、またPC輸血が必要なほどの血小板減少が続いたために入院は7ヶ月と長期化した。原疾患は完全寛解となった。

D. 考察

ミニ移植を施行した2症例はいずれも初回完全寛解後再燃した症例である。治療は安全でかつ有効であった。ミニ移植の今後の臨床研究は、初回寛解症例に対しても移植を積極的に適応し、長期予後改善を実証していくことが求められよう。我々の症例数は僅かであるが、成功した症例に共通点を評価してみると、腫瘍細胞の増殖がゆっくりとして indolent 型のB細胞悪性血液疾患であったことである。今後は悪性細胞の増殖速度に注目し、化学療法以前、あるいは療法後の細胞増殖速度を検討し、GVL効果が有効に働くための増殖速度の範囲を確認したい。さらに今後細胞周期の制御を併用することが可なり、広い範囲の悪性腫瘍にミニ移植が適応できる可能性があることを検討したい。

E. 結論

当院の悪性リンパ腫の予後不良症例に対し、予後改善を期待し、HLA一致同胞があつて且つインフォームドコンセントの得られた症例に対しミニ移植を施行した。悪性リンパ腫類縁疾患にも適応することとし、Multiple Myelomaもその対象とした。ミニ移植の治療のConditioningの副作用とGVHDは軽微であり、移植後の造血回復の遅延・免疫力の未回復によるCMV-Agの陽性を頻回に認めたが、概ね治療は安全であった。有効性については今後長期予後によって評価すべきであり、追跡研究が必要である。この追跡研究によって予後改善が明確になれば、初回完全寛解症例で且つ予後不良群に属する症例に対しては、初回完全寛時にも積極的にミニ移植治療が適応となる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

林邦雄、自家末梢血幹細胞移植後完全寛解となった悪性リンパ腫が、9ヶ月目で組織型の異なる悪性リンパ腫を発生した1例、2004年7月近畿血液学会地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨 SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome) (これまで肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease; VOD) と呼ばれてきた) は造血幹細胞移植後に起こる RRT としては頻度が高く、多臓器不全を合併した重症 SOS は致死的である。今回、私共は SOS の治療および予防薬として最近報告されはじめた Defibrotide (DF) の安全性、有用性について検討することにした。McDonald らの診断基準に基づいて移植後 7-19 日に臨床診断した 3 症例に、DF (10-40mg/kg/day) を投与(16-26 日間)し、肝機能ならびに血液凝固学的異常を検討した。DF に基づくと考えられる重症の出血や重大な毒性を示す兆候は見られなかった。

A. 研究目的

本研究課題である「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植」はこれまで移植の適応とならなかった高齢者や臓器障害を有する患者にも実施される。通常の移植前処置に比べ、「骨髄非破壊的前処置」の治療関連毒性 (Regimen-related toxicities : RRT) は軽減されているが、上記患者において RRT は依然大きな障害であり、当該移植の治療成績を向上させるためにその検討は重要である。肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease; VOD) の一次的障害は肝類洞内皮細胞および肝細胞に生じ、その結果引き続き起こる肝小葉ゾーン 3 の中心静脈障害であることから、最近では SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome) と呼ばれている。SOS は頻度が高く、最も重要な同種および自家造血幹細胞移植後に経験する治療関連毒性 (Regimen-related toxicities : RRT) の 1 つである。SOS は疼痛を伴う肝臓肥大、黄疸、腹水、体液貯留および体重増加によって特徴づけられる症候群である。SOS は、通常移植後 3 5 日までに発症し、上記臨床症状および症候をきたす他の原因が見られない。SOS は移植患者の 5 % から 60 % にみられ、その重傷度は軽度から多臓器不全を合併しながらも可逆的な状態から致死的な重症型まで様々である。多臓器不全を合併した重症 SOS の致死率は移植後 100 日には 90 % 以上とされている。

病理学所見として、病初期にはフィブリノーゲン、第 VIII 因子そしてフィブリンが細静脈壁や類洞に沈着する。やがて、内皮細胞下の浮腫、コラーゲン沈着、線維化をきたし、細静脈微小血栓、フィブリン沈着、虚血および基質化の進行とともに、広範な肝細葉ゾーン破壊により門脈圧の上昇、肝腎症候群、多臓器不全をきたす。プロスタグランジン E1、組織プラズミノゲン活性化因子 (t-PA)、ヘパリンなど様々な抗血栓療法や血栓溶解療法が試みられてきたにもかかわらず、重症 SOS を治療する良好な手立ては確立していない。今回、私共は SOS の治療および予防薬として最近報告されはじめた DF の安全性、有用性について検討することにした。

B. 研究方法

SOS の臨床診断は、McDonald らの診断基準、即ち移植後 30 日以内に①黄疸 (総ビリルビン 2 mg/dl 以上) ②肝臓腫大およびまたは右上腹部の疼痛③腹水を伴う原因不明の体重増加 (入院時体重よりの 2 % 以上の増加) のうち 2 つ以上の所見を認める、に基づいて行った。平成 15 年 3 月以降の移植後 7-19 日に SOS と臨床診断した 3 症例 (自家移植 1 例 (前処置 : MCEC)、同種移植 2 例 (前処置 TBI/CY) に DF を投与(16-26 日間)し、肝機能ならびに血液凝固学的異常を検討した。DF は生理食塩水に溶解 (最大濃度 4mg/ml) し、経静脈的に 2 時間以上かけ点滴

投与した。初期投与量は1日10mg/kgより開始した。2-4日毎に10mg/kgずつ漸増させ、耐用性および反応性に応じ最大投与1日量40mg/kgまで増加させた。DFの継続投与および漸増のための耐用とは、DF投与に起因する副作用がなく、投与可能な状態とした。薬剤投与に伴う有意な毒性の出現に対しては、投与中止、漸減することとした。投与期間は最低2週間を基本としたが、反応性に応じ延長することとした。DFの治療毒性は米国がん研究所の共通毒性規準(ver.2)に従い評価した。DF投与に伴う治療関連毒性と主治医が判断した場合は投与中止または50%減量することとした。体液貯留の改善、血清総ビリルビン値の減少、肝臓腫大ないし右上腹部の疼痛の軽減、凝固障害の改善およびないし末梢臓器障害の改善を治療効果判定の臨床的指標とした。有効とはSOS関連症候ならびにSOSに伴う多臓器不全症候に改善が見られ、血清総ビリルビン値が2mg/dl以下に改善した場合とした。その他、上記基準を満たさない症例は無効と判断した。血液凝固学的指標として、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン、FDP、Dダイマー、アンチトロンビンIII、プロテインC、total PAI-1などを測定した。

<倫理面への配慮>

重症SOSは必ずしも頻度は高くないが、致死率の高い緊急性疾患である。現在、確立された救命的治療法がなく、安全性が高いとされるDFの使用は倫理的には問題が少ないと考えられるが、患者様ならびに家族への説明と文書による同意を得た受けうへで、主治医の責任においてDFを輸入した。DFの緊急輸入に当たっては、厚生労働省に正式な手続きを行ったうへで、患者限定の使用を前提に利害関係を持たない第三者の業者の仲介により輸入した。

C. 研究結果

臨床的に診断したSOS3症例に対し、DF(1日投与量10mg/kg~40mg/kg)を16ないし26日間投与した。確定診断のための経皮的肝生検は血小板低下、腹水貯留などから不可能であった。いずれの症例においてもDFに基づくと考えられる重症の出血や重大な毒性を示す兆候は見られなかった。急性骨髄性白血病の非寛解期にTBI/CYを前処置として同種臍帯血移植を実施した症例では、移植16日目にSOSを発症した。SOS診断5日後よりDF開始したとこ

ろ、速やかに総ビリルビン値は減少し投与開始10日頃に軽快し(総ビリルビン値1.9mg/dl)、移植32日目頃には浮腫、胸水などSOS症候も消失し、DF投与が有効であったと判断した。本症例ではFDPの上昇、ATIIIおよびプロテインCの低下ならびにTotalPAI-1の増加がSOSの臨床経過とともに認められた。SOS診断後13日目からDF投与した臍帯血移植生着不全再移植症例は発症後39日で多臓器不全にて死亡したが、剖検時肝臓にGVHDを認めるもSOSを示唆する剖検所見を認めなかった。診断後18日後より投与した症例ではtotalPAI-1の一過性の減少は見られたものの発症後34日でCMV肺炎ならびにSOSに起因した多臓器不全による死亡が剖検にて確認された。

D. 考察

重症SOS発症にその関与が疑われる前処置薬としてシクロフォスファミドがあげられている。今回、私共が経験した症例においても当該薬剤が用いられているが、本邦での自家ならびに同種移植においてシクロフォスファミドは高頻度に用いられている現状がある。また、12Gyの全身照射は10Gyの照射に比し、シクロフォスファミドによる肝障害を相乗的に悪化するとされている。ブスルファンもまたシクロフォスファミドの代謝に影響を及ぼしその毒性を強める。シクロフォスファミド代謝産物(CEPM等)による肝毒性には個人差があることから、これらの薬物動態を明らかにすることが、SOSを含めたRRTの軽減に重要であると考ええる。臨床経過に伴い血液凝固学的異常値(血小板数、プロテインC、ATIII)が変動したが、SOSの臨床検査学的診断法はない。今後、トロンボポエチン、内皮細胞マーカーや各種サイトカインなどを網羅的に測定し種々のRRTとの関連を総合的に解析してゆく必要がある。重症SOSの致死率は100%で、確立された治療法はない。ペントキシフィリン、ヘパリン、プロスタグランジンE1、ウルソデオキシコール散などが予防法として試みられてきたが現時点で有効性が明確となったSOSの予防法はない。最近、ブタの粘膜から抽出した単鎖の大きな核酸分子であるDFは副作用がなく、重症SOSに有効であるのみならず、予防的投与がその発症を抑制したと報告されている(Blood 92:737,1998、Blood 100:4337,2002、Blood 103:1968,2004)。今回私どもが経験した症例に

においても、診断早期より DF 投与が開始された症例に有効性を認めた。ドップラーエコーによる門脈血流変化の検討など SOS 診断および効果判定のためのマーカーの確立が、DF の有用性を検証するために重要と考えられた。さらに、SOS ハイリスク患者の予測とそれに基づく予防法の確立が望まれる。

E. 結論

SOS は治療法が確立されていない致死性 RRT の 1 つであるにもかかわらず、DF の使用経験は本邦ではほとんど無く、日本人におけるその有用性の検討は国際的にも重要である。SOS は緊急的治療を要する疾患（病態）であるが、患者限定の薬剤輸入には時間を要しすぎる。薬剤は化学的に安定しており、研究プロトコルに基づいた供給体制が研究を効率的に実施していくうえで必要であると考えられる。

ハイリスクの年間移植症例が急増している本邦では、今後重症 SOS の増加も予想され、本研究の社会的意義は高いと考える。しかし、今回は単年度の研究で、予備的検討にしか至らなかった。緊急時の薬剤の供給体制を確立し、多数例での無作為抽出比較試験が今後必要となる。SOS は致死性 RRT ではあるが、重症 SOS は移植症例の 5% 以下であり、科学的検証に必要な症例確保は難しいと予想される。また、SOS の診断基準も確立されたものではなく、効果判定にも問題が多い。他に報告されているプロスタグランジン E1、t-PA、ヘパリンが出血合併症をきたしやすい薬剤であるのに対し、DF は極めて副作用の少ない薬剤であり、予防的投与も可能と考える。本邦での安全性の確認後、ハイリスク患者での予防的投与の有用性を検討することも必要と考える。試験薬剤の供給体制の確立と診断・治療・効果判定のプロトコルの作成による本邦での臨床試験の立ち上げが今後期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto, K., Hato, A., Minagawa, K., Yakushijin, K., Urahama, N., Sada, A., Okamura, A., Ito M. and Matsui, T.: An extra X chromosome as a sole abnormality acquired in relapse of an adult acute

lymphoblastic leukemia. **Cancer Genetics Cytogenetics** 155:154-155, 2004

2. Okamura, A., Iwata, N., Nagata, A., Tamekane, A., Shimoyama, M., Gomyo, H., Hamaguchi, M, Fukui, C., Chihara, K., Ito, M. and Matsui, T.: Involvement of casein kinase I α in cytokine-induced granulocytic cell differentiation. **Blood** 103:2997-3004, 2004
3. Yamamoto, K., Hato, A., Minagawa, K., Yakushijin, K., Urahama, N., Gomyo, H., Sada, A., Okamura, A., Ito M., and Matsui T.: Unbalanced translocation der(11)t(11;12)(q23;q13): a new recurrent cytogenetic aberration in myelodysplastic syndrome with a complex karyotype. **Cancer Genetics. Cytogenetics** 155:67-73, 2004
4. Yamamoto, K., Okamura, A., Hato, A., Yakushijin, K. and Matsui, T. A novel translocation t(2;3)(q11;q27) involving the *BCL6* gene in follicular lymphoma with dup(12q) and t(14;18). **Cancer Genetics Cytogenetics in press**

2. 学会発表

1. 2004 年 9 月日本血液学会、日本臨床血液学会合同総会（京都）
波戸章郎、松井利充 他 8 名：ンパ腫診断における FDG-PET の有用性と問題点：当院での 83 例の講師的解析
2. 2004 年 12 月米国血液学会（サンディエゴ）
Okamura, A., Matsui T. et al. : Casein kinase I α downregulates PI3K/Akt signaling, followed by genotoxic stress-induced apoptosis of hematopoietic cells
3. 2004 年 12 月日本造血幹細胞移植学会（岡山）
波戸章郎、松井利充 他 10 名：最近 1 年間に当院で施行した成人臍帯血移植における生着不全の 4 症例

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧

1. Hori S, Heike Y, Takei M, Maruyama M, Inoue Y, Lee JJ, Kim HJ, Harada Y, Kawai H, Shimosaka A, Kami M, Tanosaki MD, Wakasugi H, Saito S, Takaue Y, Kakizoe T: Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14+ monocytes. *J Immunother*, 27:27-35, 2004.
2. Hori A, Kami M, Kim SW, Murashige N, Sakiyama M, Kojima R, Hamaki T, Makimoto A, Miyakoshi S, Masuo S, Taniguchi S, Kunitoh H, Takaue Y: Urgent need for a validated tumor response evaluation system for use in immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 33:255-256, 2004.
3. Kawano Y, Chan LL, Watanabe T, Abe T, Okamoto Y, Makimoto A, Nakagawa R, Watanabe H, Suzuya H, Takaue Y: Cryopreservation of mobilized blood stem cells at a higher cell concentration without the use of a programmed freezer. *Ann Hematology*, 83:50-54, 2004.
4. 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: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from 2- or 3-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 33:279-289, 2004.
5. Kamitsuji Y, Mori S, Kami M, Yamada H, Shirakawa K, Kishi Y, Murashige N, Kim SW, Heike Y, Takaue Y: Fatal deep vein thrombosis after allogeneic reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of metastatic gastric cancer. *Ann Hematol*, 83:533-535, 2004.
6. Harashima N, Kurihara K, Utunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J, Kannagi M: Graft-versus-human T-cell leukemia virus type-I response in adult T-cell leukemia patients following non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res*, 64:391-399, 2004.
7. Hori A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, Sakiyama M, Hamaki T, Onishi Y, Usubuchi N, Kishi Y, Murashige N, Tajima K, Miyakoshi S, Heike Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y: Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 10:65-72, 2004.
8. 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.
9. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Kim SW, Heike Y, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mineishi S, Muto Y, Takaue Y: Feasibility of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*, 33:697-702, 2004.
10. Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y: Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 33:891-900, 2004.

11. Lee JJ, Nam CE, Nam JH, Lee HC, Chung IJ, Park MS, Choi BH, Song WH, Lee IK, Park KS, Kook H, Hwang TJ, Takei M, Takaue Y, Kim HJ: Generation of cytotoxic donor CD8+ T cells against relapsing leukemic cells following allogeneic transplantation by stimulation with leukemic cell- or leukemic lysate pulsed donor cell-derived dendritic cells. *Leuk Res*, 28:517-524, 2004.
12. Shimizu A, Sasaki H, Aoyagi K, Yoshida M, Kato K, Heike Y, Ikarashi Y, Shirakawa K, Takaue Y, Miyajima A, Terada M, Nagai H, Wakasugi H: The mouse natural killer T cell-associated antigen recognized by U5A2-13 monoclonal antibody is intercellular adhesion molecule-1. *Immunol Lett* 92:227-235, 2004.
13. Imataki O, Kim SW, Kami M, Gotoh M, Komaba S, Kasai M, S Hashino S, Naito K, Masuda M, Anan K, Teshima H, Togitani K, Inoue T, Nishimura M, Adachi Y, Fukuhara T, Yamashita T, Uike N, Kobayashi Y, Hamaguchi M, Higuchi M, Kawakami K, Takaue Y: A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant*, 33:1173-1179, 2004.
14. Tanimoto TE, Yamaguchi T, Tanaka Y, Saito A, Tajima K, Karasuno T, Kasai M, Kishi K, Mori T, Maseki N, Morishima S, Miyakoshi S, Kasai M, Ohno Y, Kim SW, Numata A, Kami M, Takaue Y, Mori S, Harada M: Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. *Br J Haematol*, 125:480-493, 2004.
15. Hori A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y: Balance between acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effect after reduced-intensity transplantation for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J*, 5:276-278, 2004.
16. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Hamaki T, Kim SW, Ueyama J, Mori S, Morinaga S, Muto Y, Masuo S, Kanemaru M, Hayashi T, Takaue Y, Taniguchi S: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res*, 10:3586-3592, 2004.
17. Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kubota N, Yokota Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K: EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset posttransplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 79:387-389, 2004.
18. Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol*, 32:599-606, 2004.
19. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, Kusumi E, Yuji K, Kobayashi K, Kato D, Hamaki T, Matsumura T, Kim SW, Morinaga S, Mori S, Kanemaru N, Hayashi T, Takaue Y, Taniguchi S: Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 10:561-568, 2004.
20. Kojima R, Kami M, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Mori S, Chiba S, Miyakoshi S, Tajima K, Hirai H, Taniguchi S, Sakamaki H, Takaue Y: Incidence of invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen compared with transplantation with a conventional regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, 10:645-652, 2004.