

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

固形癌に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢
血幹細胞移植療法の標準的治療の確立に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 原田実根

平成17（2005）年3月

目次

I. 総合研究報告

固形癌に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の標準的治療の確立に関する研究

原田実根 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 17

III. 研究成果の刊行物・別刷（別添）

I .総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

総合研究報告書

固形癌に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の標準的治療の確立
に関する研究

主任研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

研究要旨

標準的治療抵抗性固形腫瘍の患者に対する効果的な治療法の確立を目指し、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第 I 相臨床試験として施行し、その安全性と有効性を検討した。対象症例は全 13 例(膵癌 7 例、胃癌、大腸癌、腎癌、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫、ユーイング肉腫各 1 例)である。100 日以内の移植関連死亡はなく、評価可能な 9 例全例において完全キメラを認めた。13 例中 CR1 例、PR3 例、SD3 例を認めた。Grade III までの急性 GVHD は 4 例に認め、うち 3 例は慢性 GVHD を認めた。100 日以内の腫瘍死は 4 例、100 日以降が 4 例であった。以上より本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行することが可能と考えられた。極めて予後不良である治療抵抗性進行膵癌において、7 例中 2 例に PR 以上の腫瘍縮小効果、2 例の増殖抑制効果、および浸潤性胸腺腫でも PR という有望な成績が得られたことから、本療法の有効性が示唆され、今後の臨床研究の継続が望まれた。また HLA 一致同胞のいない難治性腎癌 2 症例に対して臍帯血造血幹細胞移植(臍帯血ミニ移植)を実施した。いずれも Grade II の急性 GVHD が出現したものの腫瘍の増殖抑制効果を認め、難治性腎癌に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。一方、マウスを用いた同種移植における GVHD 発症機構の研究により、胸腺での CD4 陽性 T 細胞に対する同種抗原提示が GVHD 発症に重要であることが示された。

分担研究者

原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

中野修治

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学・助教授

中尾眞二

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学・教授

豊嶋崇徳

九州大学病院遺伝子細胞療法部・助教授

牟田耕一郎

九州大学病院第三内科・講師

A. 研究目的

移植片対白血病 (graft-vs-leukemia, GVL) 効果を期待した同種造血幹細胞移植は、白血病に対する治癒的治療法として確立されている。同種末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) を用い、骨髄非破壊的な移植前治療を利用する幹細胞移植 (non-myeloablative stem cell transplantation, NST) は、移植前治療の毒性が低く、従来同種造血幹細胞移植が困難であった高齢者白血病にも実施可能なことを示す成績が得られている。この NST は有効な治療法のない高齢者の難治性固形腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法としても期待されており、同時に移植片対腫瘍 (GVT) 効果誘導の至適条件や発現メカニズムの検討が待たれている。近年本療法により難治性の転移性腎癌に有効であったという重要な知見がもたらされたことから、本研究計画では標準的治療法に抵抗性で予後不良である様々な固形腫瘍患者に対して、HLA 一致同胞をドナーとし NST を用いた同種 PBSCT を試み、本療法の安全性と有効性を検討した。また HLA 一致同胞のいない難治性腎癌患者に対し、骨髄非破壊的前処置による同種臍帯血移植 (臍帯血ミニ移植) を実施し、安全性と有効性を検討した。さらに同種

幹細胞移植による治療効果向上のために、GVHD や GVT に関わるマイナー抗原特異的 T リンパ球の解析、移植後患者血清中のサイトカイン濃度の測定、およびマウス同種造血幹細胞移植モデルによる GVHD 発症の分子機構の解析も行った。

B. 研究方法

標準的な化学療法および放射線療法に抵抗性である、進行あるいは再発の胃癌、大腸癌、膀胱癌、腎癌、肉腫等の固形腫瘍患者であり、組織診あるいは細胞診により確診が得られた症例で文書による同意を得た患者のみを対象とした。また同意を得た同胞の 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・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 Buslfan、(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 2×10^6 /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、または MMF と cyclosporine 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/ \cdot 1、血小板 20,000/ \cdot 1) 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 (RECIST) を指標とした。移植後患者の血清中 TNF- α 濃度は、ELISA 法により測定した。

HLA 一致同胞のいない転移性腎癌2症例(共に69歳男性)に対し、十分なインフォームド consent の上、fludarabine, TBI および cyclophosphamide または melphalan を前処置として、日本臍帯血バンクネットワークより入手した臍帯血を用いた移植を実施した。支持療法、GVHD 対策、抗腫瘍効果等は上記とほぼ同様に実施した。

文書による同意を得たレシピエント、ドナーのマイナー抗原を PCR-SSCP 法によりタイピングし、移植後レシピエント末梢血中のマ

イナー組織適合抗原 (マイナー抗原) 特異的リンパ球の頻度を IFN- γ ELISPOT 法により測定した。MHC class II 欠損マウスを利用した、CD4 陽性 T 細胞依存性のマウス同種骨髄移植モデルを樹立し、GVHD 発症における胸腺細胞、ドナー T 細胞の関与を検討した。

(倫理面への配慮)

患者本人およびドナーに対して、1) 本研究の目的とその方法、2) 造血幹細胞とその移植、3) 骨髄非破壊的前治療を併用した同種末梢血幹細胞移植、4) 治療法について、5) 予想される効果と副作用、6) 他の治療の有無と内容について、7) 同意しない場合も不利益を受けないこと、8) 同意後も撤回可能なこと、9) プライバシーの保護、などについて十分担当医師より説明文書を用いて説明し、同意を得ることを前提とした。また有害事象を認めた場合、患者及びドナーのリスクを最小限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行うこととした。試験責任医師または試験分担医師が、重篤な有害事象ならびに重要な副作用を知った場合、速やかにデータセンターに緊急報告を行うこととした。本研究計画およびマイナー抗原タイピングに関する研究計画は九州大学医学部倫理委員会、同ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会により審査され実施に関する承認を受けた。臍帯血ミニ移植の実施に関しては、当該施設である金沢大学医学部倫理委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

本療法による治療を行った症例は計 13 例 (膀胱癌 7 例、胃癌、大腸癌、腎癌、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫、ユーイング肉腫各 1 例) である。100 日以内の移植関連死亡は認められず、評価可能 9 例中全例において完全キメラ状態を確認した。Grade III までの急性 GVHD は 4 例に認められたが免疫抑制剤にて改善した。また 3 例で全身型慢性 GVHD を認めた。客観的抗腫瘍効果としては、膀胱癌の 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。剖検にて膀胱頭部腫瘍のほぼ完全な消失を認めた。他の膀胱癌症例では PR 1 例 (189 日目に腫瘍死)、SD 2 例 (122 日、200 日に腫瘍死)、PD 3 例 (28 日、54 日、70 日目に腫瘍死) であった。胃癌症例は NC であったが、腫瘍によるイレウスが移植後に軽快し経口摂取可能となった。146 日目に PD にて死亡。大腸癌症例は PR となり 263 日目に慢性 GVHD にて死亡。腎癌症例では腫瘍増殖が緩慢となり 557 日に PD にて死亡。浸潤性胸腺腫では早期から PR、肝組織球肉腫では SD であり、H17.3.1 現在、共に治療中である (218、305 日)。ユーイング肉腫症例は PD にて 53 日目死亡。100 日以内の腫瘍死 4 例、100 日以降 4 例、慢性 GVHD による死亡 2 例、その他 1 例であった。以上より固形腫瘍患者に対する本療法は安全に施行可能と考えられ、さらに有効性も示唆された。

患者・ドナーの同意が得られた 5 組について、HA-1, CD31 exon3, CD31 exon8, CD49b, CD63L の 5 種のマイナー抗原タイプングを実

施し、このうち 2 組において GVHD/GVT 方向のマイナー抗原タイプの不一致が検出された。これらの患者末梢血中のマイナー抗原特異的リンパ球の頻度を測定した結果、移植前に比較し移植後にはむしろ低下している傾向が示され、GVHD に対する免疫抑制療法との関連等が予想された。一方で膀胱癌においては、腫瘍抑制効果を認めた症例で血清 TNF-alpha 値が上昇する傾向を認め、GVT とサイトカイン産生の関連が示唆された。

臍帯血ミニ移植症例 1 においては、患者とバンクより提供された臍帯血の血液型はそれぞれ B(RhD+)・A(RhD+)、HLA は表現型・DNA 型ともに完全一致。移植 CD34 陽性細胞数・CFU-GM 数はそれぞれ、 2.9×10^4 ・ 1.6×10^3 (患者体重 kg 毎)。移植後の好中球回復は速やかで、移植後 27 日目のドナー細胞の割合は T 細胞、顆粒球とも 100% であった。皮膚と腸管に II 度の急性 GVHD を発症したが、プレドニゾンおよびシクロスポリンにより軽快した。移植後転移巣は増大せず、SD が維持されたが、移植 114 日後にカリニ肺炎、多剤耐性緑膿菌による肺炎を併発し、移植 146 日目に死亡した。同症例 2 では、一度 HLA 一致、0(+), 有核細胞数 1.4×10^7 の臍帯血ミニ移植を実施したが拒絶されたため、3 か月後に再度 B(+), HLA2 座不一致、移植 CD34 陽性細胞数 7.5×10^4 の臍帯血ミニ移植を行った。移植後 20 日目に完全キメラとなった。II 度の急性 GVHD を認めたがタクロリムスにて改善した。腫瘍は移植後 137 日以降 SD の状態を維持しており、治療継続中である (移植後 9 か月)。

CD4 陽性 T 細胞依存性マウス骨髄移植モデ

ルにおいて、胸腺抗原提示細胞上の MHC class II 分子を欠損させると、胸腺での Negative selection 機構が欠損し、自己応答性 T 細胞の増加、GVHD 増強が認められたが、胸腺除去により GVHD は抑制された。また同モデルで胸腺上皮に同種抗原を発現させた場合には、移植後胸腺で分化するドナー由来 T 細胞中、同種反応性 T 細胞は除去され GVHD は発症しないが、胸腺抗原提示細胞の MHC class II 分子を欠損させると GVHD は増強した。これらは移植後の GVHD 発症において、胸腺細胞による同種抗原提示機構が強く関与していることを示すものである。

D. 考察

固形癌に対する本療法は国外でも臨床試験が行われており、腎細胞癌では良好な成績も報告されているが、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。膀胱癌では本療法を施行した 7 症例中 2 例が PR 以上、2 例で NC と有望な成績が得られた。膀胱癌は従来の治療法でも極めて予後不良であり、現在の第一選択薬剤である gemcitabine に抵抗性となった場合、本療法を積極的に考慮することは可能と考えられるため、臨床研究の継続が望まれる。胃癌、大腸癌、腎癌では長期生存を得た点、浸潤性胸腺腫、肝組織球肉腫においても病勢がコントロールされている点などから、少数例での検討ではあるが本療法の有効性が示唆された。

本研究にて移植後 100 日以内の腫瘍死が 4 例認められたことは、GVT が出現するまでの移植後 1-2 か月間の腫瘍増殖制御の必要性を

示すものと考えられる。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や分子標的薬剤の併用、(5) 移植後のイフェクター細胞移入などによる細胞治療の追加、などの点が今後も引き続き検討すべき項目と考えられる。

一方、本療法を受け急性または慢性 GVHD を生じたグループでの奏効率は 50%(4/8 例)であるのに対し、GVHD なしの群では 0%(0/5 例)であった。即ち本研究でも、同種造血幹細胞移植による GVT と GVHD とが密接に関連していることが明らかとなった。急性 GVHD 群はいずれも通常の免疫抑制剤にて改善を見ているが、慢性 GVHD 群ではその管理が長期予後改善に重要となることが明らかとなり、今後の治療を進める上で重要な情報と考えられる。

このように同種移植では GVHD と GVT とが関連しており、現在のところその機序はマイナー抗原を標的にする同種免疫反応と考えられている。移植後の患者末梢血中マイナー抗原特異的リンパ球の解析では、移植後患者でのマイナー抗原特異的リンパ球頻度はむしろ低下している傾向を認めたが、GVHD/GVT に関与する抗原の同定等の検討が更に必要である。一方、同種造血幹細胞移植での GVHD、GVT における宿主胸腺の意義はこれまで明らかではなかったが、今回 T 細胞除去ドナー骨髄からも GVHD が発症し、その際胸腺が一定の役割を演じていることが示唆されたことから、GVT 効果を増強する方策を検討する上で有用であると考えられる。

本研究を実施する上でドナーの確保は常に困難な問題であり、対象症例の蓄積に支障を来したことは否めない。HLA 一致同胞からの末梢血幹細胞が得られない場合、臍帯血ミニ移植も有望な治療法の候補としてあげられる。本研究において 69 歳の難治性腎癌 2 名に対して実施された臍帯血ミニ移植では、生着、GVHD コントロールとも良好であり、治療経過中腫瘍は SD を維持し得た。今後新たな臨床研究の枠組みを確立し、臍帯血ミニ移植による悪性固形腫瘍治療の可能性を検討する意義が強く示唆された。

E. 結論

標準的治療に抵抗性の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。肺癌を含む複数の癌種において有効症例を認め、本療法の有効性が示唆された。本療法の有効性の確立のための臨床研究の継続が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimoda K, Tsutui H, Aoki K, Kato K, Matsuda T, Numata A, Takase K, Yamamoto T, Mukina H, Hoshino T, Asano Y, Gondo H, Okamura T, Okamura S, Nakayama K, Nakanishi K, Niho Y, Harada M: Partial

impairment of IL-12 and IL-18 signaling in Tyk2-deficient mice. *Blood* 99:2094-2099, 2002

2. Kohara H, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Kawata K, Chikamori M, Aoe K, Chikamori K, Matsushita A, Harada M: Synergistic effects of topoisomerase I inhibitor, 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin, and irradiation in a cisplatin-resistant human small cell lung cancer cell line. *Clin Cancer Res* 8:287-292, 2002

3. Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, Shigematsu K, Hayashi S, Kuroiwa M, Taniguchii S, Ohono Y, Takase K, Numata A, Aoki K, Kato K, Nagafuji K, Shimod K, Okamura T, Kinukawa N, Kasuga N, Sata M, Harada M: Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplant* 29:599-606, 2002

4. Ota S, Ono T, Morita A, Uenaka A, Harada M, Nakayama E: Cellular processing of a multibranched lysine core with tumor antigen peptides and presentation of peptide epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes on antigen-presenting cells. *Cancer*

Res 62:1471-1476, 2002

5. Shimoda K, Kamesaki K, Numata A, Aoki K, Matsuda T, Oritani K, Tamiya S, Kato K, Imamura R, Yamamoto T, Miyamoto T, Nagafuji K, Gondo H, Nagafuji S, Nakayama K, Harada M: TyK2 is required for the induction and nuclear translocation of Daxx which regulates IFN- α -induced suppression of B lymphocyte formation. *J Immunol* 169:4707-4711, 2002
6. Yamamoto K, Ishiai M, Matsushita N, Arakawa H, Lamerdin JE, Buerstedde JM, Tanimoto M, Harada M, Thompson LH, Takata M: Fanconi anemia FANCG protein in mitigating radiation-and enzyme-induced DNA double-strand breaks by homologous recombination in vertebrate cells. *Molecular and Cellular Biology* 23:5421-5430, 2003
7. Yamasaki M, Henzan H, Ohno Y, Yamanaka T, Iino T, Ito Y, Kuroiwa M, Maeda M, Kawano N, Kinukawa N, Miyamoto T, Nagafuji K, Shimoda K, Inaga S, Hayashi S, Taniguchi S, Shibuya T, Gondo H, Otuska T, Harada M. for Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group: Influence of transplanted dose of CD56⁺ cells on development of graft-versus-host disease in patients receiving G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 32:505-510, 2003
8. 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
9. 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
10. 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⁺CD5⁺ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 126 : 81-84, 2004

11. 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/1-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 9 : 92-97, 2004
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Kakumitsu H, Yoshie M, Yamamoto M, Takeda K, Matsuda T, Akira S, Ogawa K, Harada M : Roles of stat 3 and ERK in G-CSF signaling. *Stem Cells* 23: 252-263, 2005
17. Boudny V, Nakano S : Src tyrosine kinase augments taxotere-induced apoptosis through enhanced expression and phosphorylation of Bcl-2. *Brit. J. Cancer* 86:463-469, 2002
18. Hisano C, Tanaka R, Fujishima H, Masumoto N, Mitsugi K, Nakano S : Suppression of anoikis by v-Src but not by activated c-H-Ras in human gallbladder epithelial cells. *Cell Biol. Int* 27: 415-421, 2003
19. Boudny V, Nakano S : Src tyrosine kinase but not activated Ras augments sensitivity to taxanes through apoptosis in human adenocarcinoma

- cells. *Anticancer Research* 23:7-12, 2003
20. Moriyama K, Hayashida K, Shimada M, Nakano S : Antisense RNAs transcribed from the upstream region of the preC-C promoter of hepatitis B virus. *J. General Virology* 84: 1907-1913, 2003
 21. Fujishima H, Ueda A, Mitsugi K, Harada M, Nakano S : Phase I Study of CPT-11 and Bolus 5-FU/1-Leucovorin in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Int. J. Clinical Oncology* 9: 92-97, 2004
 22. Tarumoto T, Nagai T, Ohmine K, Miyoshi T, Nakamura M, Kondo T, Mitsugi K, Nakano S, Muroi K, Komatsu N, Ozawa K : Ascorbic acid restores sensitivity to imatinib via suppression of Nrf2-dependent gene expression in the imatinib-resistant cell line. *Experimental Hematology* 32: 375-381, 2004
 23. Mitsugi K, Nakamura T, Baba E, Nakamura M, Harada M, Nakano S : Protection against methotrexate toxicity by a soybean protein-and omega-3 fatty acid-containing diet: Comparative study with a casein-containing diet. *Oncology Reports* 12: 41-45, 2004
 24. Tanaka R, Ariyama H, Qin B, Takii Y, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S : In vitro schedule-dependent interaction between paclitaxel and oxaliplatin in human cancer cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol* in press
 25. Tanaka R, Takii Y, Qin B, Baba E, Kusaba H, Mitsugi K, Harada M, Nakano S : In vitro sequence-dependent interaction between nedaplatin and paclitaxel in human cancer cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.* in press, 2005
 26. Qin B, Kato K, Mitsugi K, Baba E, Ariyama H, Kuroiwa T, Harada M, Nakano S : Feasibility study of ambulatory continuous infusion of 5-fluorouracil followed by cisplatin through hepatic artery for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol* in press, 2005
 27. Miura Y, Thoburn CJ, Bright EC, Chen W, Nakao S, Hess AD : Cytokine and chemokine profiles in autologous graft-versus-host disease (GVHD): interleukin 10 and interferon gamma may be critical mediators for the development of autologous GVHD. *Blood* 100 : 2650-2658, 2002
 28. Takami A, Ishiyama K, Asakura H, Shiobara S, Nakao S : Chronic graft-versus-host disease following

- allogeneic peripheral blood and bone marrow stem cell transplants: a single center experience. *Haematologica* 87: 664-666, 2002
29. Takami A, Chuhjo T, Nakao S : Relapse of chronic myeloid leukemia (CML) in lymphoid crisis after allogeneic bone marrow transplantation for CML in chronic phase with busulfan plus cyclophosphamide regimen. *Haematologica* 87: 659-661, 2002
 30. Miura Y, Ueda M, Takami A, Shiobara S, Nakao S, Hess AD : Enhancement of cyclosporin A-induced autologous graft-versus-host disease after peripheral blood stem cell transplantation by utilizing selected CD34(+) cells. *Bone Marrow Transplant* 32 : 785-790, 2003
 31. Chuhjo T, Yachie A, Kanegane H, Kimura H, Shiobara S, Nakao S : Epstein-Barr virus (EBV)-associated post-transplantation lymphoproliferative disorder simultaneously affecting both B and T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 72: 255-258, 2003
 32. Endo T, Nakao S, Koizumi K, Nishio M, Fujimoto K, Sakai T, Kumano K, Obara M, Koike T: Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-nonmyeloablative stem cell transplant patient. *Ann Hematol* 83 114-116, 2004
 33. Takami A, Asakura H, Koshida K, Namiki M, Nakao S. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: in vivo evidence of a graft-versus-tumor effect. *Haematologica* 89: 375-376, 2004
 34. Ishiyama K, Takami A, Shiobara S, Koizumi S, Nakao S; Kanazawa University Hospital Haematopoietic Stem Cell Transplantation group. Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study. *Haematologica* 89:887-889, 2004
 35. Takami A, Sugimori C, Feng X, Yachie A, Kondo Y, Nishimura R, Kuzushima K, Kotani T, Asakura H, Shiobara S, Nakao S : Expansion and activation of minor histocompatibility antigen HY-specific T cells associated with graft-versus-leukemia response. *Bone Marrow Transplant* 34: 703-709, 2004
 36. Takami A, Asakura H, Takamatsu H, Yamazaki H, Arahata M, Hayashi T,

- Shibayama M, Orito M, Yoshida T, Namiki M, Nakao S : Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma: *Int J Med* 81: 159-161, 2005
37. 高見昭良, 中尾眞二. 接着分子多型とGVL効果. *臨床血液* 45:183-188, 2004
38. Ichiba T, Teshima T, Kuick R, Misesk DE, Liu C, Takada Y, Maeda Y, Reddy P, Williams D, Hanash SM, Ferrara JLM : Early changes in gene expression profiles of hepatic GVHD uncovered by oligonucleotide microarrays. *Blood* 102: 763-771, 2003
39. Teshima T, Reddy P, Liu C, Williams D, Cooke KR, Ferrara JLM: Impaired thymic negative selection causes autoimmune graft-versus-host disease. *Blood* 102: 429-435, 2003
40. Ferrara JLM , Cooke KR, Teshima T: The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 78: 181-187, 2003
41. Teshima T, Ferrara JLM : Pathophysiology of acute and chronic graft-versus-host disease. In : Soiffer R (ed): *Stem Cell Transplantation for Hematologic Disorders* 135-157, 2004
42. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M : Peripheral blood circulating immature cell count predict CD34+ cell yield in G-CSF-induced PBSC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44: 526-532, 2004
43. Duffner U, Maeda Y, Cooke KR, Reddy P, Ordemann R, Liu C, Ferrara JLM, Teshima T : Host Dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 172: 7393-7398, 2004
44. Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K: Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29:29, 2002
45. Abe Y, Yashiki S, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K: Eradication of virus-infected T-cells in a case of adult T-cell leukemia/lymphoma by nonmyeloablative peripheral blood

- stem cell transplantation with conditioning consisting of low-dose total body irradiation and pentostatin. *Int J Hematol* 76: 91-93, 2002
46. 永澤恵理子、安部康信、松島孝充、崔日承、立川義倫、西村純二、稲葉頌一、名和田新、牟田耕一郎：骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後、T細胞混合キメラが持続した悪性リンパ腫。臨床血液 43: 1014-1019, 2002
47. 牟田耕一郎、安部康信、崔日承、松島孝充、立川義倫、永澤恵理子、名和田新：リソキサンを併用したピラルピシン-COP (THP-COP) 療法が著効した高齢者難治性悪性リンパ腫の一例。臨床と研究 80: 1382-1384, 2003
48. 中嶋康博、安部康信、大塚理恵、立川義倫、永澤恵理子、西村純二、大島孝一、名和田新、牟田耕一郎：赤芽球癆と自己免疫性溶血性貧血を合併した濾胞性リンパ腫。臨床血液 45: 1208-1210, 2004
2. 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IL3 α 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、榎藤久司、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
 14. Muta K, Ito H, Abe Y, Nagafuji K, Baba E, Matsushima T, Mitsugi K, Nakano S, Nawata H, Harada M. Non-myeloablative allogenic transplantation as immunotherapy for pancreatic cancer and other solid tumors. 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. New Orleans, LA. 2004 (Proc. ASCO Vol. 23, 2539, 2004)
 15. Fujishima H, Uchino K, Miyanaga O, Ueda K, Baba E, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. A multicenter phase II study of irinotecan and

- 5-fluorouracil/1-leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer; Interim results. 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. New Orleans, LA (Proc. ASCO Vol. 23, 3667, 2004).
16. Ariyama H, Baba, E, Shibata Y, Mitsugi K, Harada M, Nakano S. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through enhanced expression of Bax protein. 95th Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Orlando, FL, 2004 (Proc. AACR Vol 45, 4656, 2004).
17. 馬場英司、長藤宏治、宮本敏浩、福田隆浩、三ツ木健二、安部康信、伊藤鉄英、牟田耕一郎、名和田新、中野修治、原田実根。固形腫瘍に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の検討。第42回日本癌治療学会総会ワークショップ、京都(2004)
18. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a single center experience. Abstract #17. Xth Congress of The International Society of Hematology, Asian-Pacific Division 2004
19. 高見昭良、中尾眞二。当院におけるミニ移植。第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会合同総会。臨床血液。2004;45(8):240a
20. 高松博幸、中尾眞二。腎細胞癌に対する臍帯血を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植。第27回日本造血幹細胞移植学会総会。2004年 #PS2-14
21. 高見昭良、中尾眞二。同種造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス感染に関する検討。第27回日本造血幹細胞移植学会総会。2004年 #PS19-8
22. Teshima T: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation against solid tumors. The 11th Meeting of Transplantation and immunoregulation 21. 2004年11月27日。東京
23. Teshima T: Role of antigen-presenting cells on graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Sep 1-4, 2004, Nagoya, Japan
24. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation as immunotherapy for pancreatic carcinoma and other solid tumors; a possible role for TNF α
25. Koichiro Muta, Tetsuhide Ito, Koji Nagafuji, Yasunobu Abe, Eishi Baba, Takamitsu Matsushima, Kenji Mitsuki, Shuji Nakano, Hajime Nawata, Mine Harada 2004 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (New Orleans)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

Teshima T, Cooke K, Ferrara JLM:
“Compositions and Methods Related to
Graft-Versus-Host Disease” アメリカ合
衆国特許申請中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ.研究成果の刊行に関する一覧表