

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

アレルツズマブを用いたHLA二座以上不一致血縁ドナーからの
同種造血幹細胞移植療法の開発に関する研究

平成16年度～18年度

総合研究報告書

主任研究者 神田 善伸

平成19年(2007)3月

目 次

I. 総合研究報告書

アレムツズマブを用いたHLA二座以上不一致血縁ドナーからの
同種造血幹細胞移植療法の開発に関する研究

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 神田善伸 3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 33

I. 総合研究報告

総合研究報告書

研究課題：アテムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の開発に関する研究

課題番号：H16-再生-一般-006

主任研究者：	所属機関	東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科	講師
	氏名	神田 善伸	
分担研究者：	所属機関	九州大学大学院病態修復内科学	教授
	氏名	原田 実根	
	所属機関	東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻	教授
	氏名	大橋 靖雄	
	所属機関	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学	教授
	氏名	中尾 眞二	
	所属機関	国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液科	部長
	氏名	谷口 修一	
	所属機関	日本赤十字社医療センター血液内科	部長
	氏名	鈴木 憲史	
	所属機関	国立がんセンター中央病院細菌免疫検査室	医長
	氏名	森 慎一郎	
	所属機関	東京大学医学部附属病院無菌治療部	助教授
	氏名	千葉 滋	

1. 研究目的

同種造血幹細胞移植は難治性の造血器疾患に対する根治的な治療法として確立されているが、その最大の合併症は移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) である。特に HLA の不一致が存在する移植では致死的な GVHD の頻度が上昇する。GVHD の発症に重要な役割を果たしているのはドナー T 細胞である。そこで、我々はアテムツズマブに着目した。アテムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体であり、強力なリンパ球抑制効果を示す。アテムツズマブを移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する効果が期待される。すなわち、移植前処置とともに投与されたアテムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制して拒絶を予防し、さらに移植後も 2 ヶ月程度有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球を抑

制して GVHD を予防するのである。

本試験の目的は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、かつ、HLA 適合または一座不一致の血縁・非血縁ドナーを有さない患者を対象とし、アテムツズマブを用いて移植片拒絶と重症の GVHD を防ぐことによって、HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すことである。

また、アテムツズマブは本邦未承認薬であるため、本臨床試験は改正 GCP (good clinical practice) 基準に則って医師主導治験として行う。アテムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁者間移植の安全性と有効性が証明された場合には、本試験で品質保証されたデータに基づいてアテムツズマブの移植前処置薬としての適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすことを目的とする。また、本試験は数多くの薬剤が適応外使用されてい

る造血幹細胞移植領域における初の医師主導治験の試みであり、今後の移植領域の医師主導治験の礎となるべきものである。

分担研究者は本治験に参画し、さらに分担研究として、HLA 適合非血縁者からのミニ移植の安全性を検討するとともに(原田)、この移植方法がどのような患者に適応できるかを探索するため、GVHD 発症患者における非再発死亡率に関連する因子の検討(森)、高齢者に対する臍帯血ミニ移植の安全性や前処置の改善の検討(中尾、谷口)を行った。鈴木らは多発性骨髄腫におけるアポトーシス阻害タンパク質や多剤耐性遺伝子の関与に関する研究を行った。

2. 研究方法

対象となる患者は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するものの、HLA 一致または一座不一致の血縁・非血縁ドナーがいなかったために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない 20~65 歳の患者であり、HLA 二座以上不一致の二親等以内の血縁ドナーを有する患者である。各施設の担当医師は本試験に登録可能と判断される患者およびドナーがいる場合、患者およびドナーから同意を取得した後に定められた手順で登録を行う。

移植前処置は、自家移植の既往のない 55 歳未満の患者においては通常の移植で行われるシクロホスファミド(60 mg/kg を 2 日間)と全身放射線照射(2 Gy を 1 日 2 回、3 日間)に加えてアレムツズマブを患者体重あたり 0.16 ~0.25 mg/kg を 6 日間併用(移植 8 日前から 3 日前まで)する。自家移植の既往のある患者あるいは 55 歳以上の高齢患者においては、リン酸フルダラビン(30 mg/m² を 6 日間)、ブスル

ファン(4 mg/kg を 2 日間)、少線量全身放射線照射(2 Gy を 1 日 2 回、1 日間)とアレムツズマブを併用する。ドナーから採取した末梢血幹細胞を前処置終了後に輸注する。移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行う。

主要評価項目は移植後 60 日以内の生着不全およびグレード III 以上の急性 GVHD の発症率とし、副次的評価項目として、移植後 1 年後の生存率、無増悪死亡率、移植前処置関連毒性、感染症発症率を評価する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度を検討するとともに、リン酸フルダラビンの血漿中主要代謝物濃度、シクロホスファミド及びブスルファンの各血漿中未変化体濃度を測定し、問題となる薬物相互作用の有無を確認する。

アレムツズマブの投与量は 0.20 mg/kg を開始用量(第 1 コホート)として、GVHD 非発現率の期待値及び期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした CRM(Continual Reassessment Method、分担研究者の大橋靖雄らが開発した連続再評価法)による検討結果を参考として、3 例ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは 0.25 mg/kg を投与し、CRM の開始用量を決定する。第 3 コホート以降の CRM においても、GVHD 非発現率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いる。

分担研究としては、原田らは HLA 適合非血縁ドナーからのミニ移植の安全性、有効性を評価する前方視的試験を行った。森らは同種造血幹細胞移植後にグレード II 以上の急性

GVHD を発症した患者において、移植関連死亡率に影響を与える因子について解析を行った。中尾らは同種造血幹細胞移植後早期に再発した AML 患者に対して、ゲムツズマブ・オゾガミシンを併用した骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植を試みた。谷口らは 156 例の臍帯血ミニ移植の治療成績の解析を行い、臍帯血ミニ移植における HLA 不一致が生着に与える影響について検討した。鈴木らは多発性骨髄腫患者骨髄検体および骨髄腫細胞株におけるアポトーシス阻害タンパク質と多剤耐性遺伝子の発現について検討を行った。

(倫理面への配慮)

医師主導治験を含む、全ての臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って行い、医師主導治験については、さらに ICH-GCP ガイドラインに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(改正 GCP) に従って行った。

臨床試験への登録に先立って、担当医は患者ならびにドナーに施設の審査委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者ならびにドナーに渡し、その内容を口頭で詳しく説明した。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加についての意思を確認した。患者ならびにドナー本人が試験への参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の同意書を用いて、説明をした医師名、説明を受け同意した患者ならびにドナー名、同意を得た日付を記載し、医師、患者ならびにドナー各々が署名した。未成年のドナーを対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得た。

医師主導治験においては、患者およびドナーの情報はデータセンターに登録されるが、

氏名や住所などの個人情報参加施設からデータセンターへ知らされることはない。また、モニター、監査担当者など本治験に係る者は、本治験に関して知り得た情報は第三者に漏洩されることは禁じられている。

3. 研究結果

まず、東京大学医学部附属病院無菌治療部においてアテムツズマブ(0.2 mg/kg を 6 日間)を用いた HLA 二座以上不適合血縁者間移植のパイロット試験を行った。18 症例(年齢中央値 54 歳、範囲 27~60 歳)に移植を行い、ドナーは二座不一致が 7 名、三座不一致が 11 名であった。乳癌切除・放射線照射後、胆嚢腫瘍切除直後、肺アスペルギルス症合併、自家移植後再発など、移植前にさまざまな合併症を有していたが、全例にドナー細胞の生着がえられ、好中球回復までの期間の中央値 18 日であった。Grade III 以上の GVHD を認めたのは 1 名だけとアテムツズマブによる強力な GVHD 抑制効果が確認された。サイトメガロウイルス感染は頻発するもののガンシクロビルによるコントロールは可能であり、細菌・真菌感染症は増加していない。GVHD を発症しなかった患者では、移植後 100 日以内にすべての免疫抑制剤を中止することに成功している。55 歳未満の患者の 2 年無病生存率は、ほとんどが進行期の患者であるにもかかわらず約 40%であった。これは、50 歳未満の患者に対する臍帯血移植の成績が第一寛解期において 38%、進行期において 20%程度(日本さい帯血バンクネットワーク公表)であることを考えると、優れた成績であると考えられる。以上のことから、アテムツズマブを用いることによって、拒絶や GVHD は十分に抑制され、HLA 二座以上不一致の血縁者間移植

を安全に行うことが可能であることが示唆された(Transplantation 79:1351-1357,2005)。

そこで、本治験は改正 GCP 基準に則った医師主導治験として行うことにより、アレムツズマブの適応承認申請を行う。平成 15 年度から作成を開始した治験実施計画書、同意説明文書について、平成 16 年 2 月 26 日に医師主導臨床試験の実施に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を行い、指摘された事項について、平成 16 年度に治験実施計画書に必要な修正を加えた上で、医薬品医療機器総合機構にその内容を確認した。その後、症例報告書の作成、データベースの構築(日本臨床試験支援ユニットに委託)、各施設の審査機関での試験の承認を経て、平成 16 年 11 月に治験計画届を提出した。平成 16 年 12 月に治験を開始した。治験は多施設共同で行われ、主任研究者および分担研究者の施設が参加している。臨床治験の定期モニタリング、データ管理は日本臨床試験支援ユニットに委託する。平成 19 年度に施設訪問監査を行い、データの品質保証を行う。

平成 17 年に順調に 3 症例が登録され、観察期間、データ固定期間となり、登録を一旦中止した。最終的にこの 3 症例がいずれも治療の成功基準を満たしていることが確認されたため、効果安全性評価委員会の諮問の上、アレムツズマブの投与量を 0.16 mg/kg/day に減量し、第 2 コホートの患者登録を再開した。平成 18 年度中に第 2 コホートを完了する予定である。平成 19 年度より CRM によってアレムツズマブの至適投与量を検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に実施することが可能であることを検討する。

造血幹細胞移植領域の医師主導治験を行うにあたって生じている問題点は、数多くの有

害事象がやむをえず発生することである。元来、大量抗癌剤、全身放射線照射、免疫抑制剤の使用、GVHD の発症など、数々の重篤有害事象が生じることを前提とした治療法であり、現実に治験としてこれらの有害事象を拾い上げ、評価、考察を行い、症例報告書に記載していく過程が多大な労力を必要としている。改正 GCP 基準に則った治験である以上、省略することのできない過程ではあるが、より合理的な方法を探索することによって、造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立に貢献する。これは、薬剤の適応外使用が氾濫している造血幹細胞移植の、今後の健全な発展のために不可欠であると考えられる。

分担研究では、原田らは前方視的試験において 26 症例(36~64 才、中央値 56.5 才)に対して、クラドリピン(0.11 mg/kg x 6 days)、ブスルフアン(4 mg/kg x 2 days)、全身放射線照射(TBI、4 Gy)の減弱前処置を用いて HLA 適合非血縁ドナーからのミニ移植を行った。GVHD 予防はシクロスポリンとメトトレキサートで行ったが、グレード III 以上の急性 GVHD の発症が 31%、非再発死亡率は 53% に達し、より強力な GVHD の予防が必要であると考えられた。

森らは国立がんセンター中央病院において、2000 年から 2005 年の 6 年間に同種造血幹細胞移植を実施した 334 例のうち、グレード II 以上の急性 GVHD を発症した 144 例について、治療関連死亡に関連する因子を後方視的に検討した。144 例全体での累積非再発死亡率(non-relapse mortality; NRM)は 41%であった。これを 40 歳未満、40~49 歳、50~59 歳、60 歳以上の年代別に分けると、NRM は 29%、41%、55%、67%と年齢とともに著しく増加していた($P<0.0001$)。一方、

前処置の強度や原疾患のリスクではそれぞれ 39%対 44%、42%対 41%と差がみられなかった。ドナー別(HLA 一致血縁者対その他)では 34%対 45%と代替ドナーからの移植例で NRM が増加する傾向がみられたが、有意ではなかった($P=0.14$)。GVHD の重症度別にみると、グレード II 28%、グレード III 36%、グレード IV 95%($P<0.0001$)と重症度が高いほど NRM が有意に増加した。多変量解析でも年齢は GVHD の重症度やドナーの種類とは独立した有意な危険因子であることが示された。すなわち、高齢者では若年者と比較して GVHD 発症後の生命予後が不良であり、特に 50 歳以上の例では GVHD の発症を極力抑制して移植の安全性を高める努力が必用であると考えられた。

中尾らは、初回移植から 5 ヶ月後に再発をきたした FLT3/ITD を有する AML(FAB 分類 M1、正常核型)の 17 歳女性に、分子標的治療薬であるゲムツズマブ・オゾガミシン(GO)を併用した骨髄非破壊的前処置(フルダラビン、メルファラン、TBI)による臍帯血ミニ移植を行った。前処置開始時は非寛解であったが、移植後には寛解が得られ、5 ヶ月を経過した現在も寛解を維持している。GO を併用した臍帯血ミニ移植は、正常臓器への毒性を最小限に抑制し、移植後早期の再発例に対する治療戦略の一つになる可能性が示唆された。

谷口らは、2002 年 1 月から 2005 年 12 月まで虎の門病院血液科で臍帯血を用いたミニ移植を行った症例で、臍帯血および患者の血清型と遺伝子型 HLA が判明している 156 例を対象に HLA 一致度と生着との関連を検討した。一次性生着不全は 18 例(11.5%)に見られた。GVH 方向の HLA 一致度が 5-6/6 の症例では、day100 時点での生着率は 94.4%で、

3-4/6 一致例の 85.3%と比べて有意に良好な生着を示した($P<0.001$)。また生着速度も生着の中央値が 5-6/6 一致例では 17 日(11~36 日)で 3-4/6 一致例の 20 日(11~55 日)に比べて速い傾向にあった。HVG 方向の HLA 一致度と生着の関連についても検討した。5-6/6 一致例では 90.9%の生着、3-4/6 一致例では 87.5%で統計学的な有意差を認めなかった($P=0.5895$)。生着速度についても両群で差を認めなかった。多変量解析において GVH 方向の HLA 一致度と移植 CD34 陽性細胞数が有意に生着と関連していた。GVH 方向の HLA 不適合と移植後早期の免疫反応や血球貪食症候群は生着不全に繋がる可能性が示唆された。

鈴木らはアポトーシス阻害タンパク質(IAP)と多剤耐性(MDR)遺伝子の発現を臨床経過の判明している骨髄腫患者 26 例の骨髄凍結検体と対照群 7 例で検索した。サバイビンなどの IAP はショウジョウバエからヒトに至るまで、非常によくその構造と機能が保存されているタンパク質である。アドリアマイシンなどの抗がん剤で誘導される MDR 遺伝子と共同して抗アポトーシスとして働き、ホスト側のリンパ球による TRAIL(TNF-related apoptosis-inducing ligand)を介しての腫瘍細胞アポトーシスの作用をブロックする。IAP と MDR 遺伝子の発現を臨床経過の判明している骨髄腫患者 26 例の骨髄凍結検体と対照群 7 例について、RT-PCR 法を用いて MDR1、LRP (Lung Resistance Protein)、IAP ファミリーであるサバイビン、cIAP1、cIAP2 および XIAP の発現を検討した。学療法前後の骨髄検体における MDR1、LRP の発現については、健常者と多発性骨髄腫患者群との間において有意差が認められた。化学療法後 MDR1 が増加した骨髄腫骨髄検

体における IAP ファミリー発現と予後との関係については、MDR1 増加群では、予後不良群は予後良好群と比較してサバイビン、cIAP1、cIAP2 および XIAP の発現比が有意に高かった。同様に LRP が増加した骨髓腫骨髄検体における IAP ファミリー発現と予後との関係については、LRP 増加群では、予後不良群は予後良好群と比較して cIAP1 および cIAP2 発現比が有意に高かった。以上のことから、化学療法により骨髓腫細胞数が減少するにも関わらず、MDR1、LRP が増加する症例において、IAP 発現増加は予後不良となることが示された。アドリマイシンなどの抗がん剤で誘導される MDR 遺伝子は抗アポトーシス効果を有する IAP に影響を及ぼしていることが示唆された。

4. 考察

HLA 一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植は、他に有効な治療を持たない造血器疾患の根治的な治療として確立されているが、少子化の進む先進国において HLA 一致血縁ドナーが得られる確率は 30%にすぎない。骨髓バンクにもドナーが見つからない、あるいはバンク登録から移植までに約半年を要するために最適な移植時期を逸することも多い。このように移植に適したドナーが見つからないような場合には、臍帯血移植がひとつの選択肢となりえるが、移植片拒絶の危険が高いことと、造血回復までに長期間を要することが問題となっている。実際、ある時期に日本国内で臍帯血移植実施数が急速に増加したが、第一寛解期の白血病を対象とした場合にも長期生存率が 40%弱(日本さい帯血バンクネットワーク公表)と期待を裏切る数字であり、平成 18 年度からは移植数が減少する傾向にあ

る。一方、親子間では A、B、DR 座などの重要な HLA 座はひとかたまり(ハプロタイプ)として遺伝するため、A、B、DR 座の各 2 座の合計 6 座のうち、少なくとも 3 座は一致していることになる。そこで、HLA が二座あるいは三座不一致であっても同種造血幹細胞移植が可能となる方法が開発されれば、ほとんどの患者が同種造血幹細胞移植療法の恩恵を受けることができるということになる。

東京大学医学部附属病院で行われたアレムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁者間移植のパイロット試験は、アレムツズマブを用いることによって、これまで通常の移植方法では不可能であった HLA 二座以上不一致の移植を、許容範囲内の GVHD の発症頻度に抑制して、安全に行うことができるということを示した。また、その治療成績は臍帯血移植と比較して、より優れたものであることが示唆された。

一方、GVHD を強力に抑制することはドナーリンパ球による抗腫瘍効果(GVL 効果)をも抑制して、移植後の造血器腫瘍の再発が増加することが知られているが、申請者は日本造血細胞移植学会のデータベースの HLA 適合同胞間造血幹細胞移植患者 2,114 症例のデータを解析し、急性あるいは慢性 GVHD の発症は再発を抑制することを確認したが、GVHD の発症によって再発以外の原因による死亡が増加し、最終的な無病生存率は GVHD を発症しなかった群の方が有意に優れていることを示した(Leukemia 18;:1013-1019,2004)。すなわち、同種造血幹細胞移植においては、あえて GVHD を誘導するような試みを行うべきではなく、原則的として GVHD は抑制する方向の対策を行うべきであるといえる。

分担研究者らの研究結果からも、原田らは

高齢者を中心とした減弱前処置非血縁者間骨髄移植において、重症 GVHD の発症が非再発死亡の増加につながり、より強力な GVHD 予防対策が必要であることを示した。また、谷口らも減弱前処置臍帯血移植においても、GVHD 予防を協力に行うことによって移植関連合併症が減少し、最終的な生存率が回復する傾向を観察している。特に森らの研究でも、高齢者において GVHD の発症による非再発死亡率の増加が顕著になることが示され、移植前の患者の状態とともに、年齢が移植後の非再発死亡率に強く関連する。これは、今後、移植前の年齢、様々な臓器障害などを評価した上で最適な前処置法、GVHD 予防法を選択するべきであろうということを示唆している。すなわち、強力な GVHD 予防効果を有するアレムツズマブは、今後さらに高齢層にも拡大することが予想される同種造血幹細胞移植の成績向上のために不可欠な薬剤であると考えられる。

一方、アレムツズマブによる有害事象として最も重要なものは、その強力な免疫抑制効果に由来する感染症の増加である。東京大学医学部附属病院で行われたパイロット試験ではサイトメガロウィルスの再活性化を高頻度に認めたが抗ウイルス薬を適切に用いることによって、感染症の発症の増加は防ぐことができた。しかし、重症 GVHD の発症がわずか 1 名に抑制されたことを考えると、アレムツズマブを減量することによって、GVHD を抑制する効果を失わずに、感染症のリスクを軽減することが可能であるかもしれない。

多施設共同試験として開始した医師主導治験は、改正 GCP(good clinical practice)に則って進行中であり、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多く

の国民に利益をもたらすことを目的としている。また、同時に CRM 法を用いてアレムツズマブの至適投与量を決定する。既にパイロット試験で投与された量と同様用量を用いた第 1 コホートの 3 症例において、重篤な GVHD の発症を認めなかったため、現在は投与量を 20%減量した第 2 コホートの症例集積が進んでいる。予備的なデータではあるが、これまでに登録された 2 症例においては重篤な GVHD の発症を認めず、順調に経過しているため、CRM の初期投与量はこの 20%減量した投与量(0.16 mg/kg を 6 日間)となることが予想される。

これまでは 3 症例の登録ごとに 2 ヶ月の経過観察、次コホートにおける用量決定に際しデータの固定ならびにその評価のために登録停止期間が必要であったために治験の進行は緩徐であったが、今後は CRM に移行することによって、より速やかな治験の進行が期待できる。また、平成 19 年度より参加施設もあらたに 2 施設を追加し、ホームページなどを介した治験の紹介を含め、積極的に治験の進行を促進する。さらに、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の初の支援臨床研究として、学会に正式に認定される予定である(現在、申請中)。

本研究のもう一つの重要な役割は造血幹細胞移植領域における医師主導治験の確立である。他の領域を含めて、いくつかの医師主導治験が行われているが、様々な重篤な有害事象が出現する造血幹細胞移植領域は、医師主導治験を実施するにあたって、最も困難な状況であるといえる。実際、これまでも 1 症例ごとに無数の有害事象が出現し、その症例報告やモニタリングには多大な労力を要している。また、有害事象の報告基準、報告頻度、

あるいはそれらに対する考察も、医師によって必ずしも同一ではなく、システムとして統一した基準を設定する必要がある。

これまでに、本治験を通じて造血幹細胞移植領域の医師主導治験実施における問題点を抽出・収集してきたが、さらに、その解決策を検討していくことによって、今後の造血幹細胞移植領域における医師主導治験が円滑に遂行されるような基盤を形成することが必要である。これは、多数の適応外の薬剤が使用されている造血幹細胞移植において、薬剤適応外使用の減少につながり、造血幹細胞移植が健全に発展していくことに貢献する。

5. 評価

1) 達成度について

アテムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁者間移植の安全性が単施設のパイロット試験から示唆されたが、それを改正 GCP に則った医師主導治験として行うことによって適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすという目的については、平成 16 年 11 月に治験計画届を提出、平成 16 年 12 月に治験を開始し、治験は順調に進行していることから、達成度は高いものと評価できる。3 年間の研究期間に治験を完了することは不可能であったが、これは他の治験の平均的な実施期間を考えてもやむを得ないことと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アテムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁者間移植は、体外での T 細胞除去のための特殊な装置を必要としない画期的な移植方法であり、また、これまでに適切なドナ

ーがいなかったために根治的治療を断念せざるを得なかった数多くの造血器疾患患者に対して、根治的同種造血幹細胞移植を行う機会が与えられることになり、その意義は極めて高い。その結果は国際的一流紙に発表され、今後は海外でも活用されることが予想される。

また、造血幹細胞移植領域における医師主導治験の初めての試みとしても社会的に大きな意義を持っている。造血幹細胞移植においては数多くの適応外の薬剤が使用されているが、製薬会社は治験実施の必要性を理解しながらも、対象となる患者数が限られていること、有害事象が多発する治療であることなどから、製薬会社主導の治験の実施が行われることは少ない。この研究によって造血幹細胞移植領域の医師主導治験が確立されたなら、それは今後のさらなる医師主導治験の実施につながり、薬剤の適応外使用の減少、造血幹細胞移植の健全な発展に貢献する。

3) 今後の展望について

既に平成 19 年度より治験参加施設を 2 施設追加することが決定されているが、他にも参加を希望している施設も多く、治験の円滑な進行のために、適宜参加施設数を増加させる。さらに、日本造血細胞移植学会臨床研究委員会の初の支援臨床研究として、学会に正式に認定されることによって、症例登録はさらに促進されることが期待される。

4) 研究内容の効率性について

通常の製薬企業主導治験と比較すると、治験の計画を開始してから治験計画届の提出までの期間は著しく短く、また、その後の治験の実施速度は少なくとも同等以上であると考えられる。治験に要する費用に関しては、製

薬企業主導治験よりも大幅に削減されている。公的資金を投入する研究として直接的に国民への利益還元につながる効率的な研究であると評価できる。さらに、様々な有害事象の報告に関する手続きをシステム化することによって、治験をより円滑に遂行することが可能になると思われる。

6. 結論

この医師主導治験の結果として、アレムツズマブを用いることによって HLA 不一致同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示され、適応承認申請を行って多くの国民に利益をもたらすことができれば、適切なドナーがいなかったために移植を受けることが出来ない多くの患者についても、同種造血幹細胞移植療法を適応することが可能となる。公益性の高い研究であり、今後も厚生労働科学研究費補助金による再生医療等研究事業として治験が継続されることが望まれる。

7. 研究発表

1) 国内

◆論文発表

(主任研究者)

1. 神田善伸 *in vivo* Campath-1H を用いた HLA 二抗原以上不適合血縁者間造血幹細胞移植 **臨床血液** 2006;47:607-617
2. 神田善伸 Editorial 造血幹細胞移植の成長 -ミニ移植、HLA 不適合移植、臍帯血移植は真の breakthrough となるか- **内科** 2006;98:190-192
3. 神田善伸 血縁者間 HLA ミスマッチ移植 **血液・腫瘍科** 2004;48:196-203
4. 神田善伸 内科診療の controversy HLA 一致ドナーがいなかった場合の臍帯血移植

/HLA ミスマッチ移植(HLA ミスマッチ移植の立場から) **内科** 2004;94:1173-1178

(分担研究者：鈴木憲史)

1. 中川靖章、松田 功、澤登 雅一、植村直樹、鈴木憲史 血縁者間末梢血幹細胞移植後に発症した肝中心静脈閉塞症に対し prostaglandin E1 が有効であった骨髄異形成症候群 **新薬と臨床** 2004;53:1454-1459

◆学会発表

(主任研究者)

1. 神田善伸、坂巻壽、佐尾浩、岡本真一郎、小寺良尚、田野崎隆二、笠井正晴、平岡諦、高橋聡、宮脇修一、川瀬孝和、森島泰雄、加藤俊一 非血縁者間骨髄移植において移植前処置が移植成績におよぼす影響の解析 **第 28 回日本造血細胞移植学会総会** 東京 2006 年 2 月
2. 神田善伸 **合同シンポジウム** CAMPATH-1H を用いた HLA 不適合血縁者間移植 **第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会** 横浜 2005 年 9 月
(分担研究者：原田実根)
 1. 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** 岡山市 2004 年 12 月 17 日
 2. 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** 福岡市 2004 年 7 月 17 日

3. 熱田由子 谷本哲也 河野嘉文 上昌広
日野雅之 丸田壱郎 宮腰重三郎 峯石
真 谷口修一 森慎一郎 原田実根 小
寺良尚 日本造血細胞移植学会：健常人
ドナーにおける末梢血幹細胞の再動員。
**第 26 回日本造血細胞移植学会総会ワー
クショップ** 横浜 2003 年 12 月 20 日

(分担研究者：森慎一郎)

1. 加藤るり、森慎一郎他、「造血幹細胞移植
(HCT) 前の Comorbidity index (HCT-CI)
は同種移植後の予後を予測する」**第 28
回日本造血細胞移植学会総会ワー
クショップ** 11 東京 2006 年
2. 大西康、森慎一郎他、「フルダラビン(Flu)
+ ブスルファン (Bu) + 全身放射線照
射(TBI) 4Gy を用いた非血縁者間骨髄ミ
ニ移植 17 例の後方視的検討」**日本造血細
胞移植学会総会ワークショップ** 2004 年

2) 海外

◆論文発表

(主任研究者)

1. Keiichi Nakagawa, Yoshinobu Kanda,
Hideomi Yamashita, Yoshio Hosoi,
Kumi Oshima, Kuni Ohtomo,
Nobuhiko Ban, Sen Yamakawa,
Shunsuke Nakagawa, Shigeru Chiba.
Preservation of ovarian function by
ovarian shielding when undergoing
total body irradiation for
hematopoietic stem cell
transplantation. A case report of two
successful cases. *Bone Marrow
Transplantation* 2006;37:583-587
2. Yukiko Komeno, Yoshinobu Kanda,
Tamae Hamaki, Kinuko Mitani,

Kimiko Iijima, Jun-ichi Ueyama,
Satoshi Yoshihara, Koichiro Yuji,
Sung-won Kim, Toshihiko Ando,
Masahiro Kami, Emi Yamamoto,
Kiyoshi Hiruma, Shin-ichiro Mori,
Hisamaru Hirai, and Hisashi
Sakamaki for the Japan Hematology
and Oncology Clinical Study Group. A
randomized controlled trial to compare
once-daily versus twice-daily filgrastim
for mobilization of peripheral blood
stem cells from healthy donors. *Biology
of Blood and Marrow Transplantation*
2006;12:408-413

3. Yuki Asano-Mori, Yoshinobu Kanda,
Kumi Oshima, Takuro Watanabe,
Eriko Shoda, Toru Motokura, Mineo
Kurokawa, Shigeru Chiba.
Pharmacokinetics of ganciclovir in
haematopoietic stem cell
transplantation recipients with or
without renal impairment. *Journal of
Antimicrobial Chemotherapy*
2006;57:1004-1007
4. Kumi Oshima, Yoshinobu Kanda,
Fumio Nakahara, Eriko Shoda,
Takahiro Suzuki, Yoichi Imai, Takuro
Watanabe, Takashi Asai, Koji Izutsu,
Seishi Ogawa, Toru Motokura, Shigeru
Chiba and Mineo Kurokawa.
Pharmacokinetics of alemtuzumab
after haploidentical HLA-mismatched
hematopoietic stem cell
transplantation using in vivo
alemtuzumab with or without
CD52-positive malignancies. *American*

5. Yoshinobu Kanda, Rie Hyo, Takuya Yamashita, Katsumichi Fujimaki, Kumi Oshima, Masahiro Onoda, Takehiko Mori, Toru Sakura, Masatsugu Tanaka, Miwa Sakai, Jun Taguchi, Mineo Kurokawa, Atsuo Maruta, Shinichiro Okamoto, Hisashi Sakamaki for the Kanto Study Group of Cell Therapy. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor. *American Journal of Hematology* 2006;81:838-844
6. Shinichi Kako, Yoshinobu Kanda, Tomohiko Sato, Susumu Goyama, Naohiro Noda, Eriko Shoda, Kumi Oshima, Morihiko Inoue, Koji Izutsu, Takuro Watanabe, Toru Motokura, Shigeru Chiba, Masashi Fukayama, and Mineo Kurokawa. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology* (in press)
7. Koji Kato, Yoshinobu Kanda, Tetsuya Eto, Tsuyoshi Muta, Hisashi Gondo, Shuichi Taniguchi, Tsunefumi Shibuya, Atae Utsunomiya, Takakazu Kawase, Shunichi Kato, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, and Mine Harada for the Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated HTLV-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: Retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (in press)
8. Yoshinobu Kanda, Yutaka Komatsu, Masaaki Akahane, Shigeyuki Kojima, Yuki Asano-Mori, Minoru Tada, et al. Graft-versus-tumor effect against advanced pancreatic cancer after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation. *Transplantation* 2005;79:821-827
9. Yoshinobu Kanda, Kumi Oshima, Yuki Asano-Mori, Koji Kandabashi, Masahiro Nakagawa, Mamiko Sakata-Yanagimoto, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation* 2005;79:1351-1357
10. Yoshinobu Kanda, Hisashi Sakamaki, Hiroshi Sao, Shinichiro Okamoto, Yoshihisa Kodera, Ryuji Tanosaki, et al. Effect of conditioning regimen on the outcome of bone marrow transplantation from an unrelated donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11:881-889
11. Kuniyoshi Nakai, Yoshinobu Kanda, Shirou Fukuhara, Hisashi Sakamaki, Shinichiro Okamoto, Yoshihisa Kodera,

- et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2005;19:396-401
12. Yuki Asano-Mori, Kumi Oshima, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Masahiro Nakagawa, Koji Kandabashi, Yoshinobu Kanda, et al. High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:813-819
 13. Kumi Oshima, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yuki Asano-Mori, Koji Izutsu, Takuro Watanabe, Yoshinobu Kanda et al. Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:821-824
 14. Akiko Hori, Yoshinobu Kanda, Susumu Goyama, et al. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2005;79:372-374
 15. Kunihisa Nakai, Yoshinobu Kanda, Shirou Fukuhara, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2005;19:396-401
 16. Natsu Ogawa, Yoshinobu Kanda, Mari Matsubara, et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:549-552
 17. Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yoshinobu Kanda, Masahiro Nakagawa, et al. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:1043-1047
 18. Koji Izutsu, Yoshinobu Kanda, Hitoshi Ohno, et al. Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. A study from the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2004;103:1955-1960
 19. Yoshinobu Kanda, Koji Izutsu, Hisamaru Hirai, et al. 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* 2004;18:1013-1019
 20. Masahito Kawazu, Yoshinobu Kanda, Yasuhito Nannya, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)- β -D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with

- hematological disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42:2733-2741
(分担研究者：原田実根)
1. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M. A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65: 508-514
 2. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichimohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 2006;108: 382-389
 3. Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, Yoshida S, Miyamoto T, Yoshimoto G, Watanabe T, Akashi K, Shultz LD, Harada M. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor γ chain^{null} mice. *Blood* 2005;106:1565-1573
 4. Imamura R, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamezaki K, Ishikawa F, Henzan H, Kato K, Takase K, Numata A, Nagafuji K, Okamura T, Sata M, Harada M, Inaba S. Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *The Journal of Immunology* 2005;175:2647-2654
 5. 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* 2004;34:909-914
 6. 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. *International Journal of Hematology* 2004;80:441-448
 7. Yamadaki S, Iino T, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, Otsuka T, Harada M. Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castlemans disease. *British Journal Haematology* 2003;120:471-477

(分担研究者：中尾眞二)

1. Takami A, Shimadoi S, Sugimori C, Takemoto K, Shibayama M, Yoshida T, Murayama T, Nagai K, Miyamura K, Asakura H, Nakao S. Successful treatment of minimal residual disease-positive Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with imatinib followed by reduced-intensity unrelated cord blood transplantation after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*. 2006;84:170-173.
2. Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, Ishiyama K, Okumura H, Ohata K, Konaka H, Asakura H, Namiki M, Nakao S. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for treatment of metastatic renal cell carcinoma: first evidence of cord-blood-versus-solid-tumor effect. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:729-732.
3. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, Ito S, Suga Y, Yamazaki M, Kondo Y, Asakura H, Nakao S. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology* 2006;83:80-85
4. Sugimori C, Chujo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006 15;107:1308-1314
5. Feng X, Chujo T, Sugimori C, Kotani T, Lu X, Takami A, Takamatsu H, Yamazaki H, Nakao S. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 2004 15;104:2425-2431
6. 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 Transplantation* 2004;34:703-709
7. Ishiyama K, Chujo T, Wang H, Yachie A, Omine M, Nakao S. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 2003;15;102:1211-1216

(分担研究者：谷口修一)

1. Miura Y, Narimatsu H, Kami M, Kusumi E, Matsumura T, Yuji K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Oral beclomethasone dipropionate as an

- initial treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease after reduced-intensity cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 38: 577-579
2. Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Murashige N, Yuji K, Hamaki T, Masuoka K, Kusumi E, Kishi Y, Matsumura T, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Graft failure following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients. *British Journal Haematology*. 2006;132:36-41.
 3. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:205-213
 4. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, Kishi Y, Kobayashi K, Kusumi E, Narimatsu H, Hamaki T, Matsumura T, Kami M, Fukuda T, Masuo S, Masuoka K, Wake A, Ueyama J, Yoneyama A, Miyamoto K, Nagoshi H, Matsuzaki M, Morinaga S, Muto Y, Takeue Y, Taniguchi S. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:314-318
 5. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K, Nakayama I, Murashige N, Abe Y, Ueda Y, Hino M, Inoue T, Ago H, Hidaka M, Hayashi T, Yamane T, Uoshima N, Miyakoshi S, Taniguchi S. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:549-556
 6. Narimatsu H, Matsumura T, Kami M, Miyakoshi S, Kusumi E, Takagi S, Miura Y, Kato D, Inokuchi C, Myojo T, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Bloodstream infection after umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity stem cell transplantation for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:429-436
 7. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, Kanda Y, Murashige N, Teshima T, Kusumi E, Hara S, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Morinaga S, Kanemaru M, Hayashi T, Tanaka Y, Taniguchi S; Tokyo Stem Cell Transplant Consortium. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 2005;80:34-40

8. Miyakoshi S and Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clinical Cancer Research* 2004;10:3586-3592.
(分担研究者：鈴木憲史)
1. Nakagawa Y, Abe S, Kurata M, Hasegawa M, Yamamoto K, Inoue M, Takemura T, Suzuki K, Kitagawa M. IAP family protein expression correlates with poor outcome of multiple myeloma patients in association with chemotherapy-induced overexpression of multidrug resistance genes. *American Journal of Hematology*. 2006;81:824-831
2. Suzuki K. Stem cell transplantation for multiple myeloma. The 3rd annual meeting of Asian hematology association. *Scientific symposium-1* 2005;23-24
3. Suzuki K. Light- and heavy-chain deposition disease (LHCDD): Difficulty in diagnosis and treatment. *Internal Medicine* 2005;9:915-916
4. Nakagawa Y, Hasegawa M, Kurata M, Kouhei Yamamoto K, Suzuki K et al. Expression of IAP-Family Proteins in Adult Acute Mixed Lineage Leukemia (AMLL). *American Journal of Hematology* 2005;78:173-180
5. Nakagawa Y, Yamaguchi S, Hasegawa M, Nemoto T, Inoue M, Suzuki K, Hirokawa K, Kitagawa M. Differential expression of survivin in bone marrow cells from patients with acute lymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research* 2004;28:487-494
(分担研究者：森慎一郎)
1. Imataki O, Makimoto A, Kato S, Bannai T, Numa N, Nukui Y, Morisawa Y, Ishida T, Kami M, Fukuda T, Mori SI, Tanosaki R and Takaue Y. Coincidental outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. *American Journal of Hematology* 2006;81:664-669
2. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, Ishida T, Kim SW, Mori SI, Fukuda T, Tobinai K, Tanosaki R, Makimoto A and Takaue Y. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2006;81: 747-752
3. Kishi Y, Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Haraguchi K, Fujisaki G, Kusumoto S, Mori SI, Takaue Y, Tanosaki R. Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone*

- Marrow Transplant* 2005;35:415-417
4. Kobayashi K, Kami M, Murashige N, Kusumi E, Kishi Y, Hamaki T, Hori A, Matsumura T, Yuji K, Masuo S, Mori S, Miyakoshi S, Tanosaki R, Mitamura T, Takaue Y, Taniguchi S. Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. *British Journal Haematology* 2005;129:795-802
 5. 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 treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Experimental Hematology* 2004;32:599-606
2. Yoshinobu Kanda. Allogeneic stem cell transplantation for pancreatic cancer. 2nd Allogeneic Transplantation in Solid Tumors Meeting. Stresa, Italy. October, 2005
 3. Yoshinobu Kanda. Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor in Japan. Gum-Kang Forum in Korea. Daejeon, Korea. February, 2005
 4. Yoshinobu Kanda. Strategy for HLA-mismatched transplantation. 1st International Workshop on Non-myeloablative Stem Cell Transplantation Japan. Atami. February, 2004

(分担研究者：原田実根)

1. Tanimoto TE, 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. 46th Annual Meeting of the American society of Hematology. San Diego, U.S.A December 4,2004
2. 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

◆学会発表

(主任研究者)

1. Yoshinobu Kanda Haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using Campath-1H in vivo. Asan Medical Center Symposium on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.