

厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業

H17-再生-一般-016

<研究課題名>

同種造血幹細胞移植治療の成績向上を目指した包括的臨床研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高上 洋一

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 20 (2008) 年 4 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P 1～3 高上 洋一 / 国立がんセンター中央病院
『 同種造血幹細胞移植治療の成績向上を目指した包括的臨床研究 』

II. 分担研究報告

- P 4～5 平家 勇司 / 国立がんセンター中央病院
『 同種移植後免疫回復の解析と遺伝子治療の開発研究 』

- P 6～9 河野 嘉文 / 鹿児島大学大学院
『 小児造血細胞移植における治療薬剤承認の促進 』

- P 10～12 松井 利充 / 神戸大学大学院
『 移植前処置関連毒性の検討 』

- P 13～14 宇都宮 興 / 慈愛会今村病院分院
『 成人 T 細胞白血病における同種造血幹細胞移植後の長期生存例の検討 』

III. P 15～17 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧

IV. P 18～20 学会発表（国内・海外）に関する一覧

V. 研究成果の刊行物（論文別刷）

『 同種造血幹細胞移植治療の成績向上を目指した包括的臨床研究 』

主任研究者 高上 洋一 国立がんセンター中央病院/薬物療法部 部長

研究要旨

骨髄移植などの同種造血幹細胞移植は、患者の年齢が 50 歳を超える場合や移植前に既に臓器の働きが低下している場合には、通常の方法で移植を行うと早期死亡率が著しく高くなる。これを克服する方法として、ドナー由来のリンパ球を介する移植片対白血病(GVL)効果を利用したミニ移植がヒトゲノム・再生医療等研究事業(以下、本事業と略す)において開発されて急速に普及している。本研究では、ミニ移植の標準化と安全性の向上を目指した臨床試験、移植領域に必須の薬剤の適応拡大、ならびに患者診療に密接に関連した基礎研究を行った。同時に、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証する基盤研究を飛躍的に進める有力なツールとなる緑色蛍光タンパク質遺伝子導入マウス移植系による投与細胞の生体内での細胞動態解析システムを新たに開発した。これらの成果を移植医療の均てん化に利するために、全国の施設からの研修者教育にも力を注いだ。

A. 研究目的

ミニ移植を含めた各種の造血幹細胞移植の標準化を目指した臨床試験、安全性向上のための合併症対策、ならびに移植医療という希少領域に必須の薬剤の適応拡大を図り、また付随した基礎的研究も推進する。

具体的には、海外などのエビデンスを収集、解析して必須薬剤の適応を取得すると同時に、治療の標準化と適正化を図るための臨床試験を遂行する。同種免疫反応には人種差があるため、欧米の試験成績をわが国の移植現場に直接当てはめることはできず、我が国固有のエビデンスを必要としている。本研究で行う臨床試験の最大の特徴は、質の高いエビデンスを得るために既に稼働している臨床研究母体に拠って厳正なデータ管理を実施することである。これにより、我が国の移植領域における臨床試験体制の基盤を確立すると同時に、治療技術の伝播、医療の均てん化にも貢献する。

合併症の中でも、特に GVHD とサイトメガロウイルス (CMV) などの感染症は多くの患者に発症し、高齢者においては特に重篤化し易いため、重点対策を講じて移植治療の安全性を確保することは極めて重要である。しかし、GVHD は治療益である GVL 効果も合わせ持つため、その完全な予防が必ずしも治療成績の向上にはつながらない。よって、患者特性に合わせた GVHD 予防と治療法、あるいは安全

な GVL 効果の増強法を開発する必要がある。併せて、移植治療に科学的根拠を付与するための各種の基礎研究を遂行し、新たな解析システムを開発する。

B. 研究方法

他に有効な治療法がない白血病、悪性リンパ腫や骨髄異形成症候群、あるいは難治性の固形腫瘍患者を対象として臨床試験と基礎研究を遂行する。骨髄非破壊的なミニ移植前処置として、プリン誘導体であるフルダラビン(30 mg/kg/day x 6 日)あるいはクラドリピン(0.11 mg/kg/day x 6 日)に加えてブスルファン(4 mg/kg x 4 日)を、また臍帯血移植の場合にはメルファラン(70 mg/kg x 2 日)と 4 Gy の全身放射線照射を投与した後に血縁者の末梢血幹細胞、非血縁者の骨髄あるいは臍帯血を用いた同種造血幹細胞移植を行い、得られた臨床データと患者検体などを用いて以下の研究を行う。現在、本事業において進行中の以下の臨床試験を完結させる。

＜倫理面への配慮＞

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、あるいは我が国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する指針に従い以下を遵守する。対象患者については、いずれも患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でも、いつでもやめられること、データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守することも説明する。

C. 研究結果

本年度は、以下のような成果を挙げた。

- 1) 高齢者白血病・悪性リンパ腫に対するミニ移植臨床試験
本試験の中間解析結果に基づいて、現在、該当企業が適応拡大申請中。
- 2) HLA 一重不適合血縁ドナーを用いたミニ移植
19名を登録して試験を終了し、論文を執筆中。2008年度の日本血液学会総会にも演題を提出予定。
- 3) GVHD 予防のためのシクロスポリンとタクロリムスの比較試験 (RIST0301)
68名を登録して試験を終了し、論文を執筆予定。2008年全米血液学会に演題提出予定。日本造血細胞移植学会総会にも演題提出予定。
- 4) 非血縁者間骨髄を用いたミニ移植の開発研究 (IST0305)
27名を登録して試験を終了。
日経BP社がんナビ
(<http://cancer.nikkeibp.co.jp/news/hla1.html>)
も掲載し、全米血液学会で誌上発表し、論文執筆中。日本臨床腫瘍学会総会ではポスターディスカッション演題に採択。
- 5) 臍帯血ミニ移植 (RICBT0501)
5名を登録試験して終了し、2008年度からは新規試験を開始予定。
- 6) 移植後インターフェロンα投与の再発予防効果

(IFN2005) 2名を登録した時点で試験を終了し、新規試験に移行。

- 7) 自殺遺伝子を導入したドナーリンパ球輸注療法の開発研究
国立がんセンター倫理審査委員会に研究審査を申請
- 8) ウィルスや真菌感染症治療薬やサイトカインの適応拡大試験
移植領域における適応外使用医薬品の承認を促進する対策を施すために、日本造血細胞移植学会と共同作業中。
- 9) 栄養・代謝障害を予防、治療する臨床研究 (NST01) 試験進行中で12名を登録。
- 10) シクロスポリン血中濃度の適正化試験 (RIST0401) 試験終了し、論文化作業中。

その他、移植直後のCRP値がGVHD発症の簡便なマーカーとなる可能性、2) 移植患者の血糖値や3) 体重のコントロールが、移植後の予後に影響することを世界でも初めて報告し、治療成績の向上の手かかりとする前向き試験を計画した。基礎研究としては、ミニ移植後の免疫機能を解析する過程で、GFP(緑色蛍光タンパク質)遺伝子導入マウス移植系による投与細胞の生体内での細胞動態解析システムを開発した。その結果、投与後早期より、リンパ節およびパイエル板等に集積することが単一細胞レベルで確認できるなど、今後、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証する基盤研究が飛躍的に進むことが期待できる。

D. 考察

同種免疫反応には人種差があるため、欧米の試験成績をわが国での移植現場に直接当てはめることはできない。本研究においては、ミニ移植を含めた各種の造血幹細胞移植の標準化のための厳正な臨床試験と安全性向上のための合併症対策の検討を、既に稼動している臨床研究母体に拠って推進し、我が国固有のエビデンスを蓄積することを目指した。同時に、科学的妥当性を備えた対策を打ち出して治療の安全性を高めるために基礎研究を遂行した。移植医療の均てん化も目指して、全国の施設からの研修者を受け入れた。各種の臨床研究を推進しているが、特に高齢患者を対象とした白血病ミニ移植開発試験に関しては、本班研究成果を基にミニ移植に必須の

薬剤が適応拡大承認を得る見通しとなった。学会と協働して稀少的な医療領域に有用な薬剤を臨床導入する手法を示した点は画期的と考える。同時に、治療を受ける患者検体を用いる基礎研究を並行して行うことで、治療学的妥当性を与え、新規治療開発にも貢献すると考える。

E. 結論

ivBu は経口製剤と比べて、投与に際しての認容性が高い可能性が示唆された。抗腫瘍効果や生着に与える影響も許容できるものである可能性が示唆された。しかしながら観察された毒性は依然高く、高齢者や臓器予備能が低下している患者群に対する安全性向上の必要がある。至適な投与量・方法の検討が急務であり、これを踏まえて臨床第一相試験を計画中である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 同種移植後免疫回復の解析と遺伝子治療の開発研究 』

分担研究者 平家 勇司 国立がんセンター中央病院/薬物療法部 医長

研究要旨

同種造血幹細胞移植療法の治療効果並びに治療関連合併症のメカニズムの解明のため、蛍光蛋白遺伝子導入マウスをドナーとした、同種造血幹細胞移植動物モデルの作製をこころみた。移植細胞は、移植後数日から単細胞レベルで検出可能であると共に、各臓器における分布も解析可能であった。さらに、臓器以外に、血管及びリンパ管内のドナー細胞の動態について解析した。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後のgraft-versus-host (GVH) 病の発症を明らかにする事を目的とし、蛍光蛋白質遺伝子導入マウスをドナーとしてドナーT細胞の浸潤及び分布について解析した。

B. 研究方法

- 1) マウスGVH病モデル：親系マウス(C57BL/6)脾細胞 (7×10^7) あるいは T 細胞 (1.5×10^7) を (C57BL/6xDBA/2)F1マウスに尾静脈より移植し急性GVHDを誘導した。
- 2) ドナー細胞の検出：C57BL/6-EGFP Tgマウスをドナーとし、緑色蛍光をin vivo生体観察システム(OV110,オリンパス社製)を用いて解析した。
- 3) 血管内及びリンパ管内のドナー細胞の検出：C57BL/6-EGFP TgマウスのT細胞を移植後、麻酔下のマウスをskin flap法にて皮下の血管及びリンパ管をOV110にて観察した。また、CCDカメラにより動画撮影し、検討した。

<倫理面への配慮>

国立がんセンターにおける動物実験に関する指針に従って、動物実験を実施した。

C. 研究結果

- 1) in vivo生体観察システム OV110を用いる事によってリアルタイムにドナー細胞(EGFP-Tgマウス由来)の生体内での局在を観察する事が可能であった。さらに、単一細胞レベルでの組織内での局在も観察できた。

- 2) GVHD誘導後、早期にはリンパ節に、2週以降では、肝臓、脾臓、肺、腎臓、骨、消化管などでドナー細胞が検出された。
- 3) Skin flap法を用いる事によって、T細胞(EGFP-Tgマウス)を移植後の血管内でのドナーT細胞が観察が可能であった。ドナー細胞は血管内皮に接触し、ゆっくり移動する細胞および血流にのり早く移動する細胞の両者が観察することが出来た。また、移植後、早期においてリンパ管内を移動するドナー細胞も検出した。リンパ管内を鼠径リンパ節から腋窩リンパ節方向へ、ゆっくり移動するのが観察された。

D. 考察

緑色蛍光蛋白質遺伝子導入マウスをドナーとし、in vivo生体観察システムOV110を用いる事によって移植後のドナー細胞の生体などの局在がリアルタイムに、さらに単一細胞レベルで観察する事が可能となり、GVHDの発症の機序を解明するのに有益なツールであると言える。さらに、今後、多色の蛍光蛋白質遺伝子導入マウスをドナーとして組み合わせる事によって同時にマルチカラーで複数のT細胞サブセットの局在などの観察が可能になると考えられる。また、造血幹細胞とT細胞を異なる蛍光蛋白質遺伝子導入マウスを用いる事によってGVHDを惹起するT細胞と同時にドナー造血幹細胞由来の分化した細胞の動態についても観察する事が可能になると考えられ、同種造血幹細胞移植の動物モデル実験として非常に有益であると言える。

さらに、本システムの利点として、高感度 CCD カメラによる動画撮影が可能であり、実際に血管あるいはリンパ管を移動するドナー細胞の様子を観察する事が可能であった。免疫組織染色で得られない情報の取得も可能である。本実験では移植後一ヶ月のマウス（約50%程度のキメリズム）で血管内を移動するドナー細胞が観察された。また、移植後の後期では高いレベルのドナーキメリズムで血流中のドナー細胞を観察する事が出来たが、皮膚へ浸潤したドナー細胞あるいは自家蛍光の影響等でリンパ管内でのドナー細胞を観察する事は不可能であったが、移植後、1日目において、リンパ管を移動するドナー細胞を観察、撮影することに成功した。

一方で、同一個体を継続的に観察する事が不可能であるなどの問題点もある。今後、EGFP-Tgマウス以外の蛍光蛋白質遺伝子Tgマウスを作製し、マルチカラーでの解析技術の導入及び動画撮影を用いたリンパ球の移動（血管内での速度など）の定量化などの方法を加え、GVHDの発症機序とドナー造血幹細胞の分化・再生について解析を計画している。

E. 結論

緑色蛍光蛋白質遺伝子導入マウスをドナーとし、in vivo 生体観察システム OV110 を用いる事によって移植後のドナー細胞の生体なでの局在が単一細胞レベルでの観察が可能である。さらに、高感度 CCD カメラによる動画撮影によって血管及びリンパ管内のドナー細胞の動きを観察する事が可能である。同種造血幹細胞移植後の GVHD 及びドナー細胞の再生を解析する適切な動物モデルを確立した。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 小児造血細胞移植における治療薬剤承認の促進 』

分担研究者 河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科／小児発達機能病態学分野 教授

研究要旨

小児患者における同種造血細胞移植術の質と結果を向上させる目的で、移植前治療の変遷と新しく導入された注射用ブスルファンの薬物動態について検討した。同時に、従来用いられてきた経口ブスルファン患者の合併症についてデータベースを用いて解析した。その結果、移植前治療に新しい薬剤が導入されることによって対象患者の拡大が図られ、同時に安全性と成功率の向上が実現できることが確認された。同時に、経口薬から注射薬に変更しても体内の薬物動態は必ずしも計算どおりにはならず、注射用薬剤であっても個々の代謝能力による投与量調整が必要なことが判明した。手間と経費がかかる個別の用量設定を円滑にできるような体制整備が求められる。

A. 研究目的

造血細胞移植術では体内に残存する腫瘍細胞を根絶する目的で大量化学療法と全身放射線照射(TBI)が行われるが、その構成内容は移植細胞の質・量とともに造血細胞移植術の成否を左右する大きな要素である。わが国に造血細胞移植術が導入されて以来35年以上経過するが、その前治療として承認されている薬剤はメルファランとシクロフォスファミドおよび最近導入された注射用ブスルファン(ivBU)のわずか3剤である。実際の臨床現場では諸外国の報告データやわが国における臨床経験に基づいて上記3剤以外にも多く使用されているが、小児領域におけるエビデンスはほとんどないのが実情である。本研究事業では小児患者における同種造血細胞移植術の安全性・効率性と治療成績を向上させる目的で研究を継続してきた。

今回の研究では移植前治療の変遷状況を分析し、小児領域で特に重要な位置づけにあると考えられるブスルファン(BU)を対象にして検討を行った。BUは全身放射線照射に代わりうる唯一の化学療法として20年以上前から臨床的に成人・小児を問わず世界中で使用されてきた。とりわけ中枢神経の髄鞘化を傷害するという理由で全身放射線照射を行いたくない3歳未満の乳幼児では、この経口BUが種々の問題を抱えながら使用されてきた。市販されている経口BU製剤は1%散剤であり、乳幼児に服用させる

場合には小児医療の常識では想像できない大量投与になること、消化管での吸収が一定でなく服薬後の血中濃度に個人差が大きいこと、同様に体内でクリアランスの個人差によるAUCなど薬物動態の違いが顕著なこと、さらにはその有効性を示すための臨床試験が小児では実施されていなかったことなどの問題があった。また、ブスルファンの副作用は間質性肺炎などの肺傷害がよく知られているが、造血細胞移植術の前治療として短期大量療法が実施されるようになってからは、TBI併用前治療時に比較して肝静脈閉塞症(VOD)の発症頻度が高くなると報告された。VODは肝静脈内皮細胞障害に起因する問題でありブスルファン単独の毒性として発現するのではなく、種々の薬剤による障害の蓄積であるとも考えられるが、ブスルファン投与時の短期的な問題点としてとらえられてきた。上記の問題点を踏まえ、最近承認されたivBUを小児に安全に投与するための薬物動態研究を実施した。

B. 研究方法

移植前治療の変遷を確認するために主に免疫抑制効果を追求する再生不良性貧血の小児患者を解析した。対象は鹿児島大学小児科で過去15年間に移植術を受けた20例とした。移植数がもっとも多い急性白血病患者の前処置は、寛解導入療法から移植までの

経過、特に再発時期や場所によって移植前治療は変わりうるために移植前治療の評価対象として適していないと判断し、重症再生不良性貧血患者に絞った。

新しく承認された ivBU の薬物動態を検討するため、鹿児島大学病院小児科で ivBU を含む移植前処置で造血細胞移植術を施行する小児患者を対象に血中モニタリングを行った。投与薬剤の血中モニタリングについて詳細に説明し同意が得られた患児を対象とした。投与方法は欧米での臨床試験に準じて 2 時間の点滴静脈とし、投与量は欧州および国内での小児臨床試験（進行中）と同じ体重あたり 0.8~1.2 mg に設定した。合計 16 回投与するうちの第 1 回目に、ブスルファン注射薬の投与前、投与後 60 分、120 分、150 分、180 分、360 分にヘパリン化血として血液を採取し、直ちに遠心して血漿を分離後、-40℃に凍結保存した。血漿中のブスルファン濃度は一括して液体クロマトグラフ法を用いて測定した。標準物質として純度 97% のブスルファン（和光純薬工業株式会社）を使用して検量線を作成した。

従来わが国で BU を含む移植前治療で造血細胞移植術を実施した症例の VOD 発症率を調べるため、日本小児血液学会造血細胞移植委員会のデータを利用して分析した。この方法による問題点は VOD の診断基準であるが、国際的に使用されてきた黄疸、肝腫大、肝の圧痛、体重増加などによる臨床診断基準を用いた。必要に応じて多変量解析を行った。

<倫理面への配慮>

検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に進行中である市販後臨床試験と同じ内容の説明をして文書による同意をえた。小児血液学会の造血細胞移植データは、学会の倫理基準にしたがって連結不可能匿名化のデータとして提供され分析した。

C. 研究結果

移植前治療の目的は移植片を生着させるために必要な免疫抑制作用と、残存腫瘍を根絶させるための抗癌作用の 2 つがあるが、再生不良貧血のような非悪性腫瘍性疾患では免疫抑制を主目的に移植前治療を実施する。鹿児島大学小児科で最近 15 年間の再生不良性貧血に対する移植前治療の変遷を分析した。図 1 に示したように、次第に治療強度を上げてきた経過がわかる。これは血縁適合ドナーからだけの移植から血縁不適合ドナーや非血縁適合ドナーからの移植に変わり、さらには非血縁不適合ドナーからの移植術も施行されるようになったことが反映されているためである。前治療強度をあげてよりリスクが高い患者ードナーの組み合わせの移植を実施したことになるが、基本的に合併症は管理可能であり、治療成績(OS)も 94%であった。

次に最近導入された ivBU の体内動態であるが、検討できたのは 4 例で、うち 1 例は投与後 1 時間後の血中濃度が検出できなかったため、AUC の計算対象外とした。残り 3 例のうち 2 例は移植が終了し、1 例は移植前の薬物動態確認検査として投与し測定した。解析できた 3 例の投与後血中濃度の推移を図 2 に示した。患児の体重によって投与量の違いはあるが、その血中濃度の変化のパターンが三者三様であった。特に、1.1 mg/kg を投与した患児では血中濃度のピークが 3.48 ng/mL に達した。6 時間後の血中濃度は低下したが、AUC は 2,350 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ に達した。従来の臨床研究での推奨 AUC は 900~1,500 の範囲であることを考慮すると、この値は非常に高い値である。AUC の高値が VOD の発症に直結しているわけではないが、注射剤になっても BU の至適投与量の設定の難しさを示していた。

わが国における経口ブスルファンを併用した移植前治療によって造血細胞移植術を受けた患者を TBI 併用軍と比較した。移植データベースによる日本人小児移植患者(n=195)の VOD 発症は 10.6%であり、同時期の TBI 併用移植前レジメンを使用した移植患者(n=622)の 4.7% 比較して有意に高かった(p=0.011)。生着率に差は認められなかったため、患者背景の違いはあるが経口ブスルファン投与時の問題は VOD であることが確認できた。

図1 造血機能不全疾患移植法の推移

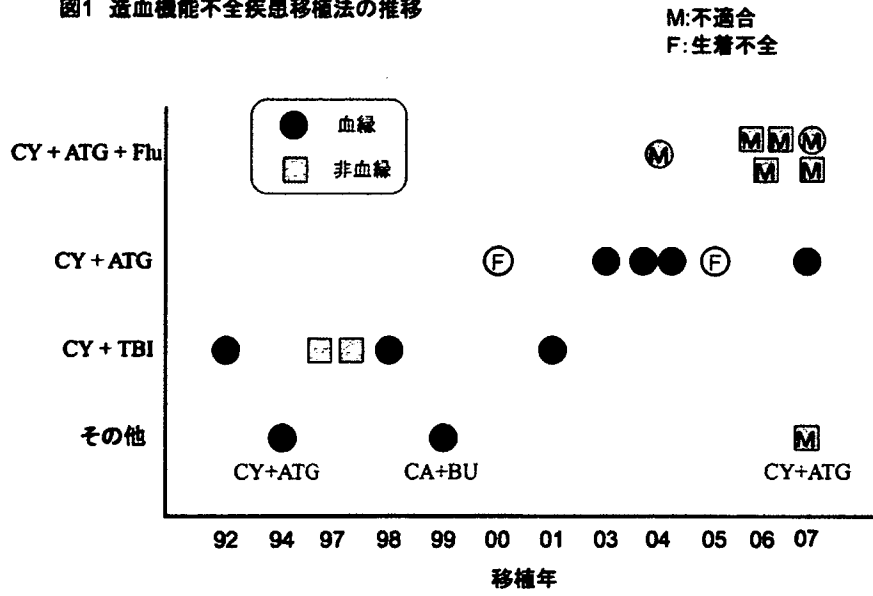
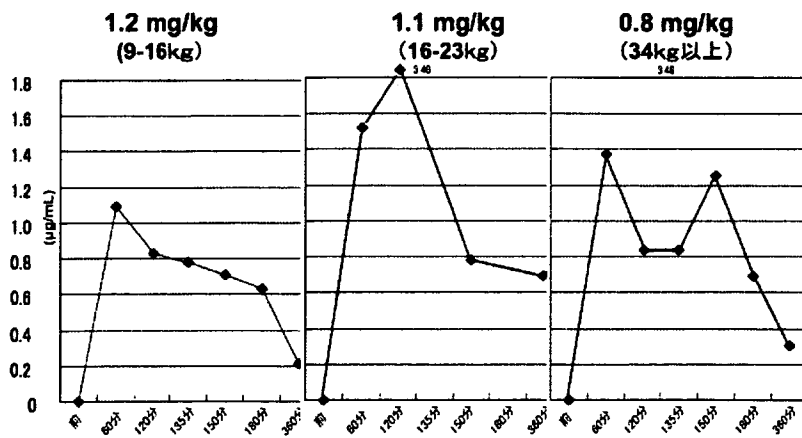


図2 ブスルファン投与後の血中濃度の推移



D. 考察

小児の同種造血細胞移植術の成否は移植細胞の質・量と移植前治療の免疫抑制効果と抗腫瘍効果のバランスの2点で決まると言っても過言ではない。移植片の生着と移植関連死亡（TRM）という観点からは移植前治療の比重はさらに大きくなる。移植前治療の研究は成人領域でも実施が難しく、諸外国でのデータと国内各施設における臨床経験を基に標準的な方法が確立され移植医の判断で決められてきた。最近では長期生存者の増加で小児の移植例の晩期障害の解析が進み、より安全で効率的な造血細胞移植術の確立が求められている。

小児同種造血細胞移植術に関連し、本研究では3つの事項が確認できた。一つは最も安全に移植ができるHLA適合同胞ドナーからはじまり、時代とともに不適合非血縁ドナーにまで対象者が拡大されてきたが、移植前治療の内容を変えていくことで治療成績は高く維持できていることである。二つめは最近わが国の臨床現場で使用できるようになったivBUは、推奨投与量を経静脈的に確実に投与しても体内動態は一定ではなく、各患者における用量調整の重要性が示されたことである。三つ目として、経口BUは移植後早期の合併症として重要なVODの発症因子として関与してきたことを確認したことである。

以上の結果から、小児の造血細胞移植術の安全性と効率性を確保するためには、個々の薬剤の導入において薬物動態の詳細な評価が必要であるが確認された。しかし、すべての薬剤に同じレベルのデータを求めることは患者の負担と製造販売する側の負担が大きくなることが予測され現実的ではない。移植治療でしか救命できない疾患患児を対象として実施される造血細胞移植術であることを鑑み、治療薬としての導入時の障壁は薬剤の特性に応じて設定され、障壁が高い薬剤には薬価の面で優遇する処置が必要であろう。一方、わが国の一人ひとりが医学の発展に寄与する意思を持って治療を受けること、つまりは臨床試験への積極的な参加が重要で、それなくして今後新規薬剤を導入することはできない。承認する行政の立場で重要な安全性、製造販売する製薬メーカーの立場から考える収益性、臨床現場の医療者と患者の立場で必要な有効性、それらをすべて満たした新規薬剤の開発は簡単ではない。財源を優先投資する必要がある。

E. 結論

新しく承認されたivBUを例にして小児領域における造血細胞移植術時の前治療薬について検討した。造血細胞移植術の成否に関連する因子は複雑多岐にわたり、一つの薬剤の薬物動態で決まるものではない。同時に、経口薬から注射薬に変更しても体内の薬物動態は必ずしも計算どおりにはならず、注射用薬剤であっても個々人の代謝能力による投与量調整が必要なことが判明した。手間と経費がかかる個別の用量設定を円滑にできるような体制整備が求められる。治療薬としての導入時の障壁は薬剤の特性に応じて設定され、障壁が高い薬剤には薬価の面で優遇する処置が必要であろう。一方、わが国の一人ひとりが医学の発展に寄与する意思を持って治療を受けること、つまりは臨床試験への積極的な参加が重要で、それなくして今後新規薬剤を導入することはできない。承認する行政の立場で必要な安全性、製造販売する製薬メーカーの立場から考える収益性、臨床現場の医療者と患者の立場で必要な有効性、それらをすべて満たした新規薬剤の開発は簡単ではない。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

研究要旨

類洞閉塞症候群(SOS)は放射線や化学療法による肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に起因する致命的合併症の一つであるが、未だその治療法は確立されていない。デフィブロタイド (DF) は血管内皮細胞に特異的に結合し、抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用、血栓溶解作用を示すが、全身的な抗凝固作用がないという特徴を有する。我々は造血幹細胞移植後に SOS と診断した 10 例に対して DF を用いた治療を行い、その有効性と副作用について検討した。4 例に寛解が得られ、有効例では効果は 1 週間以内に現れ、肝機能改善のみならず利尿薬に対する反応性の回復と腎機能改善を認めた。経過中、呼吸不全を合併した場合は全例救命することができず、重篤化する前に治療を開始すべきであると考えられた。明らかに DF に起因する副作用は認めず、安全に投与可能であった。移植後 SOS に対し DF は本邦でも積極的に試みられるべき治療法の一つと思われる。

A. 研究目的

類洞閉塞症候群(Sinusoidal obstruction syndrome; SOS)は、かつて肝中心静脈閉塞症 (Veno-occlusive disease; VOD) と呼ばれていたが、放射線照射や化学療法により一次的に肝内細静脈や類洞の内皮細胞障害に伴って凝固系の活性化が起こり、類洞閉塞を来すと考えられている致命的移植後合併症の一つで、その発症頻度は 5.3%から 54%と、報告により大きく異なる。SOS の発症時期は移植後早期で、血液学的な回復が不十分である場合が多く、さらに血小板輸血不応性血小板減少を合併するため、多くの場合は経皮的肝生検による病理学的診断は不可能であり、McDonald や Jones らの診断基準に基づき臨床診断されることが多い。

SOS に対する治療法としては、組織プラスミノゲンアクチベーター、プロスタグランジン E1、アンチトロンピン III、TIPS(Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt)、肝移植などが報告されているが、未だ確立されたものはないのが現状である。

デフィブロタイド (DF) は抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用、血栓溶解作用をもつ単鎖デオキシリボ核酸であり、血管内皮細胞に特異的に結合するため、全身的な抗凝固作用がないという特徴を有する。欧米を中心に SOS に対する DF の有効性が報告

され、治療効果は中等症および重症の SOS において、35-76%とされる。多臓器不全に陥った状態においても寛解が望めることから現時点ではより安全に治療効果が期待される唯一の治療薬と言っても過言ではない。しかし、本邦においては未だ臨床試験さえ計画されておらず、日本人に対する有用性は明らかでなく、緊急輸入で対応せざるを得ないというのが現状である。

本研究は造血幹細胞移植後に SOS と診断した症例に対する DF の安全性、有効性を検討するのが目的である。

B. 研究方法

2003 年 3 月から 2007 年 12 月までに神戸大学医学部附属病院血液・腫瘍内科にて行われた造血幹細胞移植後、McDonald の診断基準 (移植後 20 日以内に①黄疸 (総ビリルビン 2mg/dl 以上)、②肝腫大と右上腹部痛 ③腹水あるいは原因不明の体重増加 (>2%) のうちの 2 つ以上該当) を満たし、DF(Crinos S.p.A., Milan, Italy)を使用した症例は 10 例であった。

症例の年齢は中央値 36.5 歳 (17-59 歳) で男女比は 3 : 7 であった。重症再生不良性貧血の 1 例を除いていずれも造血器悪性疾患であった。自家移植 1

例で9例が同種移植で、幹細胞源は骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血や血縁、非血縁とさまざまであった。10例中8例が骨髄破壊の前処置(Full)を、残り2例が骨髄非破壊的前処置(Reduced-Intensity Stem cell Transplantation; RIST)を用いた。同種移植では、臍帯血移植1例、血縁者間末梢血幹細胞移植1例を除いてはいずれもHLAは完全一致であり、同種移植における移植片対宿主病(GVHD)予防にはシクロスポリンあるいはタクロリムスに加え、短期メトトレキサートやミコフェノール酸モフェチルを用いた。

DFは480mg～3200mg/日を生理食塩水あるいは5%ブドウ糖液に4mg/ml以下の濃度で溶解し、1日4回に分け2時間以上かけて経静脈的に投与した。DFの減量を必要とする重大な有害事象が出現しない限り、最低14日間投与し、15日目以降は治療効果を認めた場合は原則としてDFを漸減した後中止とし、また臨床症状の改善を認めない場合は1日60mg/kgまでの増量を行った。

寛解、反応例(Remission, Responder)は「総ビリルビンが2mg/dl以下に低下し、SOSによると思われる臓器障害が完全に消失」とし、それ以外を不応例(Non-responder)と定義した。

尚、投与期間中は血圧、脈拍、体温などのバイタルサイン、尿量、血算、生化学検査(総ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、クレアチニンなど)を定期的に行った。

<倫理面への配慮>

デフィプロタイドの使用について、当施設の倫理委員会の承認のもと、患者ならびに家族に対して十分な説明と文書による同意を得た後に厚生労働省へ届け出て緊急輸入し、臨床試験として実施した。

C. 研究結果

デフィプロタイドを投与した10症例について、SOS発症日の中央値は移植後9.5日(2～16日)であり、発症日での総ビリルビンの中央値は2.3mg/dl(1.3～6.5mg/dl)であった。肝腫大は6例(60%)、右季肋部痛は9例(90%)、腹水は8例(80%)の症例で認め、体重増加率の中央値は6.1%(0.8～8.9%)であった。SOS診断時には3例(30%)に腎不全をみとめたが、その後の経過では全例腎不全を合併した。反応例では呼吸不全をみとめなかったが、不応例は全例、呼吸不全を合併していた。

デフィプロタイド投与期間の中央値は18日(8～46日)で、反応例でのデフィプロタイド投与量は480mg～1200mg、不応例では600mg～3200mgであった。反応例4例において、デフィプロタイド投与後にはじめて総ビリルビンの低下を認めたのは1,3,3,6日後であり、全例1週間以内と早期の反応を認めた。また、反応例においては利尿薬に対する反応性の回復に伴い、腎機能の改善を早期に認めた。全例にウルソデオキシコール酸を投与し、また、アンチトロンビンIIIの低下を認めた症例については適宜補充を行った。合併症としては敗血症、サイトメガロウイルス感染症、生着症候群、播種性血管内凝固症候群、びまん性肺胞出血などを認めた。不応例の生存期間の中央値は移植後16.5日(21日～53日)であり、死因は多臓器不全を合併したSOSが4例、生着症候群、敗血症がそれぞれ1例あり、反応例では移植後102日で原疾患の再発を認めた症例1以外の2例はそれぞれ5ヶ月、20ヶ月の生存を認めている。

デフィプロタイドの副作用として、低血圧、発熱、消化器症状などが報告されているが、10例中1例も認めなかった。1例にびまん性肺胞出血を来したものの、デフィプロタイドはその作用機序により基本的には全身的な出血は少ないとされていることと、デフィプロタイド投与以前より出血傾向を認めていたため、直接的にその発症に関与したかは不明であった。また、反応例の1例は生着不全を来し、臍帯血移植による救済が可能であった。

D. 考察

我々の施設でのデフィプロタイドの使用経験では10例中4例に有効であり、反応例では1週間以内と早期に効果を認めた。有効率、効果の発現までの期間は欧米の報告と概ね合致していた。

SOSは致死的となりうる移植後合併症の一つであり、全身状態、腹水、血小板輸血不応性血小板減少など患者の状態を考慮すると多くの場合は経皮的肝生検を実施することは困難であり、臨床診断基準に基づき診断される。実際、我々の経験で組織学的にSOSが確認されたのは剖検の行われた1例のみであり、病理学的には肝中心静脈の著明な狭小化・閉塞及び肝実質における著しい類洞内皮細胞の消失、脱落を認めた。

Jonesの診断基準は移植後21日以内に2mg/dl以

上の高ビリルビン血症と①（有痛性）肝腫大 ②腹水 ③体重増加（>5%）の2つ以上の所見を認められた場合にSOSと診断される。McDonaldの臨床診断基準よりさらに悪化した状態で初めてSOSと診断されるため、治療の開始が遅れる可能性が高い。事実、10症例中にMcDonaldの診断基準と同時にJonesの診断基準を満たした症例は反応例では1例しかなく、不応例では2例のみであった。診断後の治療の開始時期が早い方がデフィブロタイドの治療成績が良いとの小児を中心とした報告があり、より治療効果を期待するには早期の治療開始が望ましく、McDonaldの診断基準でデフィブロタイド投与を開始する方が良い治療効果が得られる可能性がある。

経過中に10症例中9例で腎障害を認めたが、SOS診断時には不応例でむしろ腎不全症例を認めない場合が多かった。診断時の腎不全はデフィブロタイドの効果に影響を及ぼさないようである。SOSによる腎障害はいわゆる肝腎症候群の特徴を有しており、有効例においては肝機能改善だけでなく利尿薬に対する反応性の回復と腎機能改善を治療後早期に認めた。肝障害改善による腎前性腎不全の解除と解釈できるが、有効例ではその早急な反応からデフィブロタイドの効果を確かめる臨床的指標と考えられた。また、呼吸不全を合併した場合は全例、救命することができなかった。これは重篤な多臓器不全を合併する前に早期に治療を開始した方が良いということに合致する。

骨髄非破壊的前処置はSOS発症頻度が少ないと期待されている。今回の10症例中8例が骨髄破壊的前処置、2例は骨髄非破壊的前処置であった。造血幹細胞移植の多様性により移植適応が拡大されつつある昨今、骨髄非破壊的前処置による移植件数も増加し、骨髄非破壊的前処置によって発症するSOS症例も、今後増加することが予想される。

E. 結論

多様化する造血幹細胞移植の治療成績向上のためには、移植後合併症を如何に克服することが重要である。造血幹細胞移植後の致命的な合併症の一つであるSOSに対する治療法は未だ確立されていないが、現時点で最も効果が期待される薬剤であるデフィブロタイドを10例のSOS症例に投与した。当施設での経験では10例中4例に寛解が得られ、有効例では効果は全例1週間以内に現れ、肝機能改善のみなら

ず利尿薬に対する反応性の回復と腎機能改善を認めた。経過中、呼吸不全を合併した場合は全例救命することができず、重篤化する前、すなわち、Jonesの診断基準を満たした段階では既に病状は進行し、重篤化している状況であることが予想され、McDonaldの診断基準を満たした段階で早期に治療を開始すべきであると考えられる。我々の経験では、明らかにデフィブロタイドに起因する副作用は認めず、安全に投与可能であった。欧米では移植後SOSに対する治療薬としてのデフィブロタイドの有効性は既に報告されており、本邦でも積極的に試みられるべき治療法の一つと思われるが、未だ認可されていないため、緊急輸入にて対応するしかない状態である。しかし、その有効率は十分とは言えず、特に重症SOSでは無効な場合が多いことから、今後の課題として、SOS発症の臨床的有効性の高いリスクファクターの発見や、これらの評価によるSOS高リスク移植例ではデフィブロタイドの予防投与も考慮されるべきであろう。

造血幹細胞移植後の致命的な合併症の一つであるSOSに対してデフィブロタイドを投与した。当施設での経験では10例中4例に寛解が得られ、有効例では効果は1週間以内に現れ、肝機能改善のみならず利尿薬に対する反応性の回復と腎機能改善を認めた。経過中、呼吸不全を合併した場合は全例救命することができず、重篤化する前に治療を開始すべきであると考えられた。明らかにデフィブロタイドに起因する副作用は認めず、安全に投与可能であった。移植後SOSに対しデフィブロタイドは本邦でも積極的に試みられるべき治療法の一つと思われるが、未だ認可されていないため、緊急輸入にて対応するしかない状態である。しかし、有効率は十分とは言えず、重症SOSでは無効な場合が多いことから、今後の課題として、SOS発症の臨床的有効性の高いリスクファクターの発見や、これらの評価によるSOS高リスク移植例ではデフィブロタイドの予防投与も考慮されるべきであろう。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 成人 T 細胞白血病における同種造血幹細胞移植後の長期生存例の検討 』

分担研究者 宇都宮 與 慈愛会今村病院分院/院長

研究要旨

同種造血幹細胞移植を施行した成人 T 細胞白血病 (ATL) 24 例中 20 カ月以上生存した 8 例について臨床的な解析を行った。男性 4 例、女性 4 例、年齢中央値 46 歳、急性型 7 例、リンパ腫型 1 例であった。長期生存した 8 例中 5 例は一般状態も良く経過しているが、3 例は肺慢性 GVHD を合併し、徐々に肺病変進行し、3 例全例呼吸不全にて死亡した。肺慢性 GVHD は ATL の同種移植後の重要な合併症の一つであり、早期の対策が必要である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種造血幹細胞移植療法は根治的治療法として期待されている。同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者で長期生存例がみられるようになったが、移植後患者の Quality of Life (QOL) を低下させる合併症の検討はなされていない。

今回当科で過去 7 年間に同種造血幹細胞移植を施行し、長期生存した ATL 症例について患者背景と一般状態やその後の経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は 1998 年 6 月から 2005 年 12 月までに同種造血幹細胞移植を施行した ATL 24 例であった。移植後 20 カ月以上生存した 8 例について臨床的背景、移植方法、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD)、移植成績、再発の有無、慢性の肺合併症、一般状態 (Performance Status: PS) などについて後方視的に解析した。PS の判定は Karnofsky Score (KS) を用いた。

<倫理面への配慮>

患者の自由意志による同種造血幹細胞移植に対する治療同意を文書にて得た。

C. 研究結果

20 か月以上の生存例は 24 例中 8 例 (33.3%) であった。男性 4 例、女性 4 例、移植時の年齢の中央値は 46 歳 (37~62 歳)、ATL の臨床病型は急性型 7 例、リンパ腫型 1 例であった。化学療法開始から移植までの期間の中央値は 5.7 か月 (3~27 か月) であった。移植前の寛解状態は完全寛解 (complete remission: CR) 7 例、非寛解増悪 (progressive disease: PD) 1 例で、骨髄破壊的移植が 6 例、骨髄非破壊的移植が 2 例であった。骨髄移植が 4 例、末梢血幹細胞移植が 4 例であった。前処置は busulfan/cyclophosphamide 4 例、busulfan/fludarabine 2 例、その他 2 例であった。同種移植後の全生存期間の中央値は 59+か月 (23+~113+か月) であった。Grade I~II の急性 GVHD が 5 例にみられ、GVHD なしが 3 例であった。慢性 GVHD は限局型 4 例、広汎型 4 例であった。再発は 8 例中 3 例に認められた。患者の PS (Karnofsky Score: KS) は中央値 80% (30~100%) であった。

生存例 5 例の慢性 GVHD は限局型 4 例、広汎型 1 例であり、PS は KS 80~100% と良好であった。一方、死亡例 3 例の慢性 GVHD は全例広汎型であり、生存時の PS も KS 30~50% と不良であった。死亡例 3 例は全例肺慢性 GVHD を合併し、ステロイドや免疫抑制剤に反応せず、肺病変は徐々に進行し、3 例とも呼吸不全にて死亡した。

表 患者背景と移植成績

年齢/性別	病型	病期	ドナー	移植施設	移植前化学療法	急性GVHD	慢性GVHD	再発	PS(KS) %	生存(月)
43/M	急性型	CR	血縁	骨髄	LPAM/TBI	0	限局型	無	100	生(113+)
46/M	急性型	CR	非血縁	骨髄	BU/CY	2	限局型	有	100	生(63+)
49/F	急性型	CR	血縁	末梢血	BU/CY	0	限局型	無	100	生(59+)
56/F	急性型	CR	血縁	末梢血	BU/FLU	2	広域型	無	0	死(36)
37/M	リンパ腫型	CR	血縁	骨髄	BU/CY	0	広域型	無	0	死(47)
62/M	急性型	PD	血縁	末梢血	BU/FLU	2	限局型	有	100	生(82+)
47/F	急性型	CR	非血縁	骨髄	BU/CY	2	広域型	無	80	生(23+)
41/F	急性型	CR	血縁	末梢血	CY/TBI	2	広域型	有	0	死(27)

GVHD: graft-versus-host disease, PS: Performance Status, KS: Karnofsky Score, CR: complete remission, PD: progressive disease, LPAM: melphalan, TBI: total body irradiation, BU: busulfan, CY: cyclophosphamide

D. 考察

当院でATLに対して同種造血幹細胞移植を施行し、20か月以上の比較的長期間生存した8例について移植後の一般状態を含め臨床的に検討した。現在生存している5例はCRを維持しており、PSも良好である。病型は5例全例急性型で、移植時PD1例、移植後再発2例を含んでいる。慢性GVHDは全例に認められたが、5例中4例が限局型であり、全身状態を悪化させることなく、特に移植後再発症例については臨床的な graft-versus-ATL (Gv-ATL)効果も得られ、長期生存に結びついていることが考えられる。

一方、死亡した3例は全例広汎型の慢性GVHDを認め、3例とも肺慢性GVHDを認めていた。3例の病理組織学的診断は閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans: BO)、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: BOOP)、肺GVHDの診断で、3例とも肺の慢性GVHDであった。BOOPの1例が副腎皮質ステロイドで一時的な効果が得られた以外はステロイドを含む免疫抑制剤に抵抗性で3例全例が、肺病変進行し、呼吸不全にて死亡している。肺慢性GVHDで死亡した3例中1例は先に頭蓋内と頭部に再発をきたし、免疫抑制剤の中止と髄腔内への抗がん剤の投与にて再度寛解が得られたが、その後に肺慢性GVHDを合併し、その後のATL再発はみられないものの肺病変の進行で死亡している。ATLの骨髄非破壊的移植では再発が多いことが知られている。再発後の治療として免疫抑制剤の早期減量や中止はATLでは重要な位置を占めているが、その後みられるGVHD対策が非常に重要であることも意味している。

ATLの同種造血幹細胞移植で一部の患者において長期生存が得られるが、それらの患者においてさえ移植後の再発やGVHDによって十分なQOLは得ら

れていない例が存在する。特に晩期の肺慢性GVHDは患者のQOLを損ない、患者を苦しめるのみでなく、死に至る合併症である。ATLの同種造血幹細胞移植においては肺慢性GVHDをいかに早期発見し、進行を食い止め、再発のない患者のQOLの向上をはかる必要がある。

E. 結論

骨髄非破壊的前処置での移植の割合が高いATLは移植後の再発率が高く、免疫抑制剤の中止によるGv-ATL効果もみられることから免疫抑制剤の投与を中止することが多い。しかしながら、慢性GVHDの広汎型に合併する晩期肺GVHDは、進行性で致死的な合併症である。免疫抑制剤の中止後や減量中のGVHDは緊急に治療が必要であり、特に慢性肺GVHDに対してはより早期の対策が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

＜ 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧 ＞

1. Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita Y, Kim SW, Fukuda T, **Heike Y**, Tanosaki R, Tobinai K, **Takaue Y**. Unrelated donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan and 4 Gy total body irradiation. *Int J Hematol*, 85:256-263, 2007.
2. Saito A, Kami M, Mori S, Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M, Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, **Takaue Y**. Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *Am J Hematol*, 82:873-880, 2007.
3. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Hoshi-Morita Y, Kim SW, Mori S, **Heike Y**, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, **Takaue Y**. Comparable anti-leukemia/lymphoma effects in non-remission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13:932-941, 2007.
4. Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Morita Y, Onishi Y, SW Kim, Watanabe T, **Heike Y**, Tanosaki R, **Takaue Y**, Tobinai K. T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin following cord blood transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma*, 7:475-479, 2007.
5. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, **Heike Y**, Tobinai K, **Takaue Y**. Hyperglycemia during the neutropenic period following conditioning is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 84:814-20, 2007.
6. Iizuka A, Ikarashi Y, Yoshida M, **Heike Y**, Takeda K, Hirokawa K, Yamada T, Wakasugi H, Kitagawa M, **Takaue Y**. Interleukin (IL)-4 promotes T helper 2 biased-natural killer T (NKT) cell expansion, which is regulated by NKT cell-derived interferon- γ and IL-4. *Immunology*, 123:100-107, 2007.
7. Yamasaki S, **Heike Y**, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Karo R, Usui E, Koido K, Kim SW, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, **Takaue Y**. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. (*Transplant Infect Dis*, 2008.)
8. Morita-Hoshi M, **Heike Y**, Kawakami M, Ebisawa M, Miura O, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, **Takaue Y**. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. (*Bone Marrow Transplant*, 2008.)
9. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara F, **Heike Y**, Tobinai K, Tanosaki R, **Takaue Y**. Pre-engraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict subsequent acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a myeloablative or reduced-intensity regimen. (*Biol Blood Marrow Transplant*, 2008.)
10. Imataki O, **Heike Y**, Makiyama H, Iizuka A, Ikarashi Y, Ishida T, Wakasugi H, **Takaue Y**. Insufficient ex vivo expansion of Va24+ natural killer T cells in malignant lymphoma patients related to the suppressed expression of CD1d molecules on CD14+ cells. (*Cytherapy*, 2008.)

11. Inagaki J, Nagatoshi Y, **Kawano Y**, Saito Y, Takahashi D, Nagayama J, Shinkoda Y, Hirata H, Okamura J: Bone marrow transplantation in children with severe Aplastic anemia using a conditioning regimen containing 3 Gy of total body irradiation, cyclophosphamide with or without antilymphocyte globulin. *Pediatr Transplantation*, 11:180-186, 2007.
12. Kawamori Y, Yakushijin K, Okamura A, Nishikawa S, Minagawa K, Shimoyama M, Yamamoto K, Katayama Y, **Matsui T**. Successful engraftment in reduced-intensity cord blood transplantation (CBT) as a salvage therapy for graft failure after primary CBT in adults. *Transplantation*, 83:1281-2, 2007.
13. Namba N, Shinagawa K, Fujii N, Maeda Y, Ishimaru F, Ikeda K, **Matsui T**, Tanimoto M, Katayama Y. Predominant infiltration of monocytes in chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*, 83:220-224, 2007.
14. Kubonishi S, Kikuchi T, Yamaguchi S, Tamamura H, Fujii N, Watanabe T, Arenzana-Seisdedos F, Ikeda K, **Matsui T**, Tanimoto M, Katayama Y. Rapid hematopoietic progenitor mobilization by sulfated colominic acid. *Biochem Biophys Res Comm*, 355:970-975, 2007.
15. Minagawa K, Yamamoto K, Nishikawa S, Ito M, Sada A, Yakushijin K, Okamura A, Shimoyama M, Katayama Y, **Matsui T**. Deregulation of a possible tumor suppressor gene, *ZC3H12D*, by translocation of the immunoglobulin kappa locus gene in transformed follicular lymphoma with t(2;6)(p12;q25). *Br J Hematol*, 139:161-163, 2007.
16. Sada A, Katayama Y, Yamamoto K, Okuyama S, Nakata H, Shimada H, Oshimi K, Mori M, **Matsui T**. A multicenter analysis of the FIP1L1- α PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: An aberrant splicing skipping the α PDGFR exon 12. *Ann Hematol*, 86:855-863, 2007.
17. Syampurnawati M, Tatsumi E, Furuta K, Takenouchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, **Matsui T**, Takahashi T, Nagai K, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y. HLA-DR-negative AML(M1 and M2):FLT3 mutations(ITD and D835) and cell-surface antigen expression. *Leukemia Res*, 31: 921-929, 2007.
18. Yamamoto K, Yakushijin K, Kawamori Y, Minagawa K, Katayama Y, **Matsui T**. Translocation t(7;9)(q22;q34) in therapy-related myelodysplastic syndrome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 176:61-66, 2007.
19. Yamamoto K, Ono K, Katayama Y, Shimoyama M, **Matsui T**. Additional der(3)t(3;18)(q27;q21)t(18;16)(q21;?) involving the *BCL2* and *BCL6* genes in follicular lymphoma with t(3;14;18)(q27;q32;q21). *Cancer Genet Cytogenet*, 179:69-75, 2007.
20. Takeuchi M, Katayama Y, Okamura A, Yamamoto K, Shimoyama M, **Matsui T**. Chronic myeloid leukemia with a rare variant *BCR-ABL* translocation: t(9;22;21) (q34;q11.2;q11.2) (Letter) *Cancer Genet Cytogenet*, 179:85-97, 2007.
21. Kikuchi T, Kubonishi S, Shibakura M, Namba N, **Matsui T**, Fukui Y, Tanimoto M, Katayama Y. Dock2 participates in bone marrow lympho-hematopoiesis. *Biochem Biophys Res Comm*, 367:90-96, 2008.
22. **Utsunomiya A**, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Yano H, Komatsu H, Iida S, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Ueda R. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res*, 31: 915-920, 2007.
23. Sagara Y, Inoue Y, Ohshima K, Kojima E, **Utsunomiya A**, Tsujimura M, Shiraki H, Kashiwagi S. Antibody to the central region of human T-lymphotropic virus type 1 gp46 is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Science*, 98: 240-245, 2007.

24. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Koderu Y, Harada M. Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13: 90-99, 2007.
25. Yano H, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Utsunomiya A, Ueda R. Regulatory T-cell function of adult T-cell leukemia/ lymphoma cells. *Int. J. Cancer* 120: 2052-2057, 2007
26. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *International Journal of HEMATOLOGY*, 86:118-125, 2007
27. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M. Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801: VCAP-AMP-VECP Compared With Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*, 25: 5458-5464, 2007.

< 学会発表（国内・海外）に関する一覧 >

1. Soeda A, Makiyama H, Hoshi Y, Morizane C, Ueno H, Ikeda M, Okusaka T, Yamagata S, Takahashi N, Hyodo I, **Takaue Y**, **Heike Y**: Immunological monitoring of patients with pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine revealed an increase in CD11c+ dendritic cells. 98th American Association for Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, April 14-18, 2007. (abstr. # 2438).
2. **Heike Y**, Yang Z, Ma H, Hoffman RM, Morita Y, Soeda A, Makiyama H, Tobinai K, **Takaue Y**: Imaging the differential engraftment of GFP-expressing spleen and bone marrow cells in various organs of chemotherapy-treated recipient mice. 98th American Association for Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, April 14-18, 2007. (abstr. # 1330).
3. Makiyama H, Soeda A, Hoshi Y, Imataki O, Takahashi N, **Takaue Y**, **Heike Y**: A novel culture system for passive immunotherapy by mononuclear cells (MNC) cultured with alpha-galactosylceramide (α -Galcer) and IL-2. 13th International Society for Cellular Therapy Annual Meeting, Sydney, June 24-27, 2007. (abstr. # 1330).
4. Kato S, Morishima Y, Atsuta Y, Nagamura T, **Takaue Y**, Sakamaki H, Okamoto S, Takahashi S, Taniguchi S, Kato K, Isoyama K, Takanashi M, Kai S, Azuma H, Tsuchida M, Kawa K, Kodera Y: Comparison of 6586 unrelated bone marrow transplants (UBMT) and 2713 unrelated cord blood transplants (UCBT) in Japan. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007. (abstr. # 332).
5. Kurosawa S, Fukuda T, Mori S, Kim SW, Fuji S, Saito B, Takahashi T, Yokoyama H, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, **Takaue Y**: Effect of interventions for relapse or progression following allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center experience of 93 patients. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007. (abstr. # 1648).
6. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, **Heike Y**, Tobinai K, Tanosaki R, **Takaue Y**: Pre-engraftment serum C-reactive protein (CRP) value as a predictor of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007. (abstr. # 1968).
7. Saito B, Fukuda T, Yokoyama H, Kurosawa H, Takahashi T, Fuji S, Takahashi N, Tajima K, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, **Takaue Y**, **Heike Y**: Impact of T-cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007. (abstr. # 2009).
8. Imataki O, Kamioka T, Fukuda T, Tanosaki R, **Takaue Y**: Cost-effectiveness analysis (CEA) of conventional stem cell transplantation (CST) and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with AML and MDS. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007 (abstr. # 3333).
9. Fuji S, Fukuda T, Kim SW, Usui E, Kurosawa S, Yokoyama H, Saito B, Takahashi T, Mori S, **Heike Y**, Tobinai K, Tanosaki R, **Takaue Y**: Low-dose ATG-F reduces non-relapse mortality after reduced-intensity bone marrow transplantation from an unrelated donor: A single-center analysis of 65 patients. The 49th American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007. (abstr. # 5070).
10. Fuji S, Tateishi U, Fukuda T, Ohara-Waki F, Kusumoto S, Kurosawa S, Onishi Y, Kim SW, Mori S, Tobinai K, Tanosaki R, Terauchi T, **Takaue Y**: FDG-PET/CT as a valuable tool to detect extramedullary relapse of acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic cell