

201221017B

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-018

<研究課題名>

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた  
効果的治療法確立に関する研究

平成 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 山下 卓也

国立がん研究センター中央病院

平成 25 年 (2013 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H22-がん臨床-一般-018

<研究課題名>

再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた  
効果的治療法確立に関する研究

平成 22 年度～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 山下 卓也

国立がん研究センター中央病院

平成 25 年 (2013 年) 3 月

【 目 次 】

I. 総合研究報告

P1～6 山下 卓也 / 国立がん研究センター中央病院

『 再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた  
効果的治療法確立に関する研究 』

II. 研究成果（論文発表）の刊行一覧 P7～25

III. 研究成果の刊行物（論文別刷）

# I. 総合研究報告

『再発等の難治性造血器腫瘍に対する

同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究』

研究代表者 山下 卓也 国立がん研究センター中央病院/造血幹細胞移植科 医長

**研究要旨**

本研究は、同種造血幹細胞移植の重要な要素である移植前処置、移植片対宿主病 (GVHD) 管理、合併症治療において用いられる移植前処置薬、免疫抑制薬、合併症治療薬の至適な使用方法を開発するための根拠となる本邦固有のエビデンスを創出し、同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法の確立に資することを目的とした。本研究においては、上記薬剤に関する臨床試験及び薬物動態試験を実施し、以下に示す研究成果を得た。

**1. 移植前処置薬に関する臨床試験及び薬物動態試験**

わが国における静注ブスルファン製剤の1日1回投与方法の有効性と安全性を検討する二つの臨床第II相試験 (UMIN9762, UMIN9766) 及びブスルファンの薬物動態試験 (UMIN9767, 9769) を実施中である。また、日本造血細胞移植学会の登録データを用いた後方視的研究にて、急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植において、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の治療成績が、従来から用いられている移植前処置とほぼ同等であることを示した。

高齢者における薬物動態試験にて、55歳以上の高齢者におけるブスルファンの体内動態が若年者とほぼ同等であることを示した。更に、移植前処置におけるメルファランの至適使用方法の開発を目指した臨床試験を計画した。

小児においては、移植前処置におけるブスルファンの試験投与による薬物動態解析と glutathione S-transferase の遺伝子多型の解析を用いた安全性の確立を検討する臨床試験を実施している。また、小児の移植前処置におけるシクロフォスファミドの臨床薬物動態試験を計画した。

**2. 免疫抑制薬に関する臨床試験及び薬物動態試験**

同種造血幹細胞移植後の GVHD 管理において主たる役割を果たすシクロスポリンとタクロリムスの至適使用方法の開発を目指した臨床試験及び薬物動態試験を実施した。

シクロスポリン及びタクロリムスの持続静注から経口投与への投与経路変更時の至適投与量について検討する臨床薬物動態試験を実施した。

シクロスポリンの3時間点滴静注1日2回投与方法において、投与開始から3時間後のピーク血中濃度が目標値を下回らないようにシクロスポリンの投与量を調節した場合の急性 GVHD 予防効果を検証する多施設共同臨床試験を完遂した。

タクロリムス持続静注から経口徐放製剤1日1回投与への切り替え方法を検討する臨床薬物動態試験にて、経口徐放製剤が持続静注と同等の AUC を得るためには、経口投与時の最低血中濃度が 7.5ng/mL 以上必要であるという結果を得た。これに基づき、タクロリムス持続静注から経口徐放製剤1日1回投与への至適な切り替え方法を開発する多施設共同臨床試験を計画した。

血縁ドナーからの HLA 半合致移植における重症 GVHD の適切な管理を目指し、移植後にシクロフォスファミドを用いた GVHD 予防法による HLA 半合致移植を開発する臨床試験プロトコル (UMIN9374) を作成し、症例集積を開始した。

**3. 合併症治療薬の薬物相互作用と至適使用方法の検討**

同種造血幹細胞移植において感染症は最も重要な合併症の一つである。同種造血幹細胞移植

症例において深在性真菌症治療に用いられたポリコナゾールに関連する幻覚の発症頻度が約20%であり、オピオイドの併用が幻覚発症のリスク要因であることを明らかにした。また、同種造血幹細胞移植症例におけるバンコマイシンの体内動態が、従来推奨されているノモグラムと合致しないことを示した。

同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症は感染症や血球回復遅延、再発などのリスク要因であり、同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤デフェラシロクス治療の至適使用法を検討し、有効性と安全性を評価する臨床試験を実施中である。

研究分担者

内田 直之

国家公務員共済組合連合会虎の門病院

医長

河野 嘉文

鹿児島大学大学院医師学総合研究科小児医学分野

教授

山口 博樹

日本医科大学第3内科

講師

森 慎一郎

聖路加国際病院血液腫瘍科

部長

中尾 眞二

金沢大学大学院医学系研究科・医薬保健学域医学類細胞

移植学

教授

渡部 大介

国立がん研究センター中央病院薬剤部

部員

矢野 真吾

東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

講師

松元 加奈

同志社女子大学薬学部医療薬学科臨床薬剤学

講師

黒澤 彩子

国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

医員

法と個別的調節法を開発し、同種造血幹細胞移植の治療成績を向上させることを目的としている。移植前処置薬剤については、その至適な使用法の開発に資するエビデンスを確立することを目的とした。静注ブスルファン製剤の1日1回投与方法の有効性と安全性の検討を目指した臨床試験を計画し実施した。成人急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植の治療成績の後方視的に検討した。高齢者におけるブスルファンの体内薬物動態試験にてその安全性を検討した。小児においては、テスト量を用いたブスルファンの至適投与量の設定と体内動態に影響を与える因子について検討した。また、ブスルファンの薬物代謝に影響を与える遺伝子変異を解析し、至適な投与方法の開発を目的とした。免疫抑制剤については、シクロスポリンとタクロリムスの至適な投与方法の開発に資するエビデンスを確立することを目的とした。シクロスポリンとタクロリムスの持続静注から経口への投与経路変更前後の薬物動態を解析し、至適な投与量を解明することを目的とした。シクロスポリン3時間点滴静注1日2回投与方法における至適投与量の調節法とその安全性、急性GVHD予防効果について検討した。タクロリムスについては、持続静注から経口徐放製剤への至適な切り替え法を検討した。HLA半合致移植における適切なGVHD管理を目指した移植後シクロフォスファミドを用いたGVHD予防法の検討を行った。合併症治療薬については、薬物相互作用の影響の解明や至適使用法の確立を目指すことを目的とした。同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症治療薬であるポリコナゾールの有害事象である幻覚の発症頻度やリスク要因について検討した。また、同種造血幹細胞移植症例におけるバンコマイシンの体内動態について検討した。同種造血幹細胞移植後の鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤デフェラシロクスの至適使用法と有効性及安全性について検討した。これらの臨床試験により創出されたエビデンスを基にして薬剤の適正使用法を確立し、その成果を各薬剤の添付文書に反映させることによって研究成果を臨床現場に還元し、同種造血幹細胞移植医療の適正化と移植技

## A. 研究目的

本研究は、同種造血幹細胞移植における重要な要素である移植前処置、GVHD抑制、合併症治療において用いられる移植前処置薬剤、免疫抑制剤、合併症治療薬剤について、本邦固有の科学的根拠に基づいた標準的投与

術の均霑化に寄与すると期待できる。

## B. 研究方法

1. 静注ブスルファン製剤の1日1回投与法を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する第II相試験を計画し、症例集積を開始した。日本造血細胞移植学会の登録データを後方視的に解析し、急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植における静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の治療成績を検討した。静注ブスルファン製剤を用いた同種造血幹細胞移植を受ける高齢患者を対象として、ブスルファンの体内薬物動態を前向きに検討した。小児の造血幹細胞移植症例に対して、テスト量に基づいて調整した量の静注ブスルファン製剤を移植前処置として投与し、その血中濃度やAUCを評価するとともに、薬物動態に影響を与える因子について検討した。小児において、ブスルファンの代謝に影響を与える遺伝子変異を解析し、ブスルファンの薬物動態との関連を検討した。
2. シクロスポリン及びタクロリムスについて、持続静注時と経口投与時の薬物動態を解析し、そこから経口投与切り替え時の至適な投与量を導出した。シクロスポリン3時間点滴静注1日2回投与法については、非血縁者間同種骨髄移植を受ける患者を対象として、前方視的試験を実施した。主要評価項目は移植後100日以内の急性GVHD発症率とした。タクロリムス経口徐放製剤については、同種造血幹細胞移植を受ける16歳以上65歳以下患者を対象とした前方視的試験を実施し、タクロリムス持続静注から経口徐放製剤への切り替え後の薬物動態を解析した。HLA半合致移植における移植後シクロフォスファミドを用いたGVHD予防法の有効性と安全性を検討する第II相試験を計画し、症例集積を開始した。
3. 同種造血幹細胞移植後にボリコナゾールを投与した患者を対象として、幻覚の発症頻度や幻覚発症に関わるリスク要因について後方視的に検討した。同種造血幹細胞移植後にバンコマイシンを投与した患者を対象として薬物動態解析を実施した。デフェラシロクスについては、同種造血幹細胞移植後3ヶ月以上経過した20歳以上の患者を対象として、移植後鉄過剰症が疑われる症例に対してデフェラシロクスによる治療を行う前方視的試験を実施する。

## <倫理面への配慮>

これらの臨床研究の実施に当たっては、国の諸指針に基づいて被験者となる患者の人権に十分配慮するとともに、個人情報の厳格な管理を行った。

## C. 研究結果

1. 静注ブスルファン製剤の1日1回投与法を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の第II相試験については、現在も症例集積中である。日本造血細胞移植学会の登録データを用いた成人急性骨髄性白血病に対する骨髄破壊的移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植5251例の後方視的解析では、多変量解析にて、静注ブスルファン製剤とシクロフォスファミドによる移植前処置は、シクロフォスファミドと全身放射線照射による移植前処置に比して、再発には有意差を認めないが非再発死亡は有意に低下し、全生存割合には有意差を認めないことが示された。また、成人急性骨髄性白血病に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植1743例の後方視的解析では、多変量解析にて、リン酸フルダラビンと静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置は、リン酸フルダラビンとメルファランを用いた移植前処置に比して、再発は有意に増加するが非再発死亡は有意に低下し、全生存割合には有意差を認めないことが示された。高齢者（年齢中央値61(55-68)歳)11名の静注ブスルファン製剤初回投与後の体内薬物動態はAUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>とともに、若年者を対象とした国内治験成績におけるPKパラメーターとほぼ同等であり、移植前の患者因子とAUCとの優位な相関を認めなかった。小児の造血幹細胞移植症例においては、テスト量と移植前処置時のブスルファンの血中濃度やAUCには明らかな相関は認めなかった。
2. シクロスポリン及びタクロリムスの持続静注から経口投与への切り替え時に、従来の用量変換法によってほぼ同等のAUCが得られたのは、シクロスポリン群の半数以下、タクロリムスの約40%以下であった。シクロスポリン3時間点滴静注1日2回投与法に関しては、静脈内投与後3時間での血中濃度が900ng/mLを保つことで有意に急性GVHDが抑制されることを示し、これを検証する前方視的試験については、15例の登録をもって終了し、急性GVHD予防効果について解析中である。タクロリムス経口徐放製剤に関する前方視的試験については、登録症例数10例のうち3例で経口徐放製剤切り替え後に急性

GVHD を発症した。経口徐放製剤投与時の血中濃度のトラフ値が7.5ng/mL未満の群では十分なAUCが得られなかった。HLA 半合致移植における移植後シクロフォスファミドを用いた GVHD 予防法の第 II 相試験については現在も症例集積中である。

3. ポリコナゾールに関しては、対象症例 57 例のうち幻覚をみとめたのは 11 例 (19.3%) であった。幻覚発症のリスク要因に係る多変量解析の結果、オピオイドの併用が優れた因子として抽出された。バンコマイシンの薬物動態解析の結果、Matzke ののモグラムが移植後患者には必ずしも当てはまらないことを明らかにした。移植後鉄過剰症に対するデフェラシロクスを用いた前方視的試験については、現在も症例集積中である。

#### D. 考察

静注ブスルファン製剤の1日1回投与方法を用いた移植前治療については、既に海外では標準的治療法として確立されており、本研究班での第II相試験の遂行により、わが国においても標準的治療法として開発されることが期待される。急性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植の後方視的検討により、静注ブスルファン製剤を用いた移植前治療は、その他の移植前治療とほぼ同等の治療成績が得られることが示唆された。静注ブスルファン製剤は、高齢者においてもその薬物動態は若年者とほぼ同等であり、安全に使用できる薬剤であると考えられた。小児において静注ブスルファン製剤を使用するに当たり、その薬物動態に関わる遺伝子変異を含めた投与方法の開発は有用であると考えられた。シクロスポリン及びタクロリムスの経口投与への切り替えについては、従来の用量変換法では不十分であることが臨床試験の結果として示され、至適な切り替え法の開発が必要である。HLA半合致移植における移植後シクロフォスファミドを用いたGVHD予防法は、海外でも臨床試験が行われており、わが国でもこの方法の開発は必須であると考えられた。同種造血幹細胞移植後は、感染症治療薬の薬物動態に変化が生じる可能性があり、その使用方法については、臨床薬物動態試験から得られたエビデンスに基づいた開発が必要と考えられた。

同種造血幹細胞移植においては、移植前処置、GVHDの抑制、合併症治療は重要な薬物療法であり、至適な移植前処置法、GVHD抑制法、合併症治療法を開発することが、同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に直結すると考えられる。しかし、現時点では、造血幹細胞移植

に係るこれらの薬物療法に関する本邦におけるエビデンスが非常に乏しく、造血幹細胞移植に携わる臨床医の個々の経験に基づいた治療や、欧米のデータに準拠した治療が行われているのが実情である。特に、体内薬物動態やGVHDの発症頻度や重症度には個人差や人種差が大きいことが知られており、至適な移植前処置薬剤や免疫抑制剤の使用法の開発には、本邦固有の科学的根拠に基づくことが不可欠である。本研究班の研究成果は、同種造血幹細胞移植領域における薬物動態試験などの臨床試験に基づいた本邦固有のエビデンスであり、いくつかの薬剤においては、本研究班の成果を基にして、薬剤添付文書の改訂について検討が開始されていることなどから、本研究班の成果は、至適な治療法の開発と移植医療の成績向上に大きく寄与すると考えられる。

#### E. 結論

本研究班の研究成果に基づいて提言される移植前処置薬剤や免疫抑制剤の適正使用法が、治療ガイドラインや薬剤添付文書に反映されることにより、移植医療の質の向上と新たな移植技術の均霑化が推進されることが期待される。

#### F. 健康危機情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Hanajiri R, Ohashi K, Hirashima Y, Kakihana K, Kobayashi T, Yamashita T, Sakamaki H, Akiyama H. Second allogeneic transplantation for relapsed acute leukemia after initial allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Oncol Res.* 18(4): 1003-8, 2012.
- 2) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring mnosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.* 97(6): 915-8, 2012.



- 3) Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, Murata Y, Kobayashi T, Yamashita T, Sakamaki H, Akiyama H. Clinical impact of pre-transplant pulmonary impairment on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Oncol Res.* 18(1): 11-6, 2012.
- 4) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(3): 401-11, 2011.
- 5) Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood.* 117(7): 2113-20, 2011
- 6) Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushiji K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17(6): 841-51, 2011.
- 7) Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, Yamamoto N, Kobayashi T, Yamashita T, Sakamaki H, Akiyama H. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 86(6): 508-10, 2011.
- 8) Tsubokura M, Yamashita T, Kageyama S, Endo I, Tsuda H, Akiyama H. Ocular palsy associated with aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol.* 93(6): 687-8, 2011.
- 9) Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, Yamashita T, Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshiba F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M. Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 94(5): 463-71, 2011.
- 【学会発表】
- 1) 山下卓也. 標準的前処置は何か (ivBu+CY と CY+TBI の比較). シンポジウム 1. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会 (松山), 2011
- 2) Takuya Yamashita. Secondary malignancies after hematopoietic cell transplantation. Scientific session II. The 16th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation, Muju, Korea, 2012
- 3) Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation with iv busulfan for AML. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, 2012.
- 4) Takuya Yamashita, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Kazuteru Ohashi, Saiko Kurosawa, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning is Comparable to TBI-Based Regimen in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recipients with Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for

Hematopoietic Cell Transplantation. The 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, 2012.

- 5) **山下卓也**, 大橋一輝, 谷口修一, 福田隆浩, 金森平和, 森島泰雄, 長村登紀子, 坂巻壽, 熱田由子, 高見昭良. 急性骨髄性白血病に対する静注ブスルファン製剤を用いた骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の臨床成績: 成人急性骨髄性白血病 Working Group による後方視的検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢), 2013.
- 6) **山下卓也**, 谷口修一, 福田隆浩, 小川啓恭, 森島泰雄, 長村登紀子, 坂巻壽, 熱田由子, 高見昭良. 急性骨髄性白血病に対する静注ブスルファン製剤を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の臨床成績: 成人急性骨髄性白血病 Working Group による後方視的検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (金沢), 2013.
- 7) **Takuya Yamashita**, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Takahiro Fukuda, Heiwa Kanamori, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning for Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, London, 2013.
- 8) **Takuya Yamashita**, Shuichi Taniguchi, Takahiro Fukuda, Hiroyasu Ogawa, Yasuo Morishima, Tokiko Nagamura-Inoue, Hisashi Sakamaki, Yoshiko Atsuta, Akiyoshi Takami. Clinical Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Intravenous Busulfan-Based Reduced-Intensity Conditioning for Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Retrospective Study from the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, London, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

## II. 研究成果（論文発表）の刊行一覧

< 研究成果（論文発表）の刊行一覧 >

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanajiri R, Ohashi K, Hirashima Y, Kakihana K, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Second allogeneic transplantation for relapsed acute leukemia after initial allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Pathol Oncol Res	18(4)	1003-8	2012
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, <u>Yamashita T</u> , Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T.	Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Haematologica	97(6)	915-8	2012
Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y, Murata Y, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Clinical Impact of Pre-transplant Pulmonary Impairment on Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Pathol Oncol Res	18(1)	11-6	2012
Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, <u>Yamashita T</u> , Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biol Blood Marrow Transplant	17(3)	401-411	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, <u>Yamashita T</u> , Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T.	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117(7)	2113-2120	2011
Najima Y, Kakihana K, Ohashi K, Yamamoto N, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Sakamaki H, Akiyama H.	Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation.	Am J Hematol	86(6)	508-510	2011
Tsubokura M, <u>Yamashita T</u> , Kageyama S, Endo I, Tsuda H, Akiyama H.	Ocular palsy associated with aggressive NK-cell leukemia.	Int J Hematol	93(6)	687-688	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, <u>Yamashita T</u> , Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S.	Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients.	Biol Blood Marrow Transplantation	17(6)	841-851	2011
Shigematsu A, Tanaka J, Suzuki R, Atsuta Y, Kawase T, Ito YM, <u>Yamashita T</u> , Fukuda T, Kumano K, Iwato K, Yoshiba F, Kanamori H, Kobayashi N, Fukuhara T, Morishima Y, Imamura M.	Outcome of medium-dose VP-16/CY/TBI superior to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.	Int J Hematol	94(5)	463-471	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sakura T, Kanamori H, Usuki K, <u>Yamashita T</u> , Okoshi Y, Shibayama H, Nakamae H, Mawatari M, Hatanaka K, Sunami K, Shimoyama M, Fujishima N, Maeda Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse.	Haematologica	95(11)	1857-64	2010
Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, <u>Yamashita T</u> , Akiyama H, Sakamaki H.	A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease.	Int J Hematol	91(3)	464-70	2010
Kanda Y, <u>Yamashita T</u> , Mori T, Ito T, Tajika K, <u>Mori S</u> , Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M.	A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT.	Bone Marrow Transplant	45(8)	1325-32	2010

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kimura M, Araoka H, <u>Uchida N</u> , Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, et al.	Cunninghamella bertholletiae pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol	50(4)	412-6	2012
<u>Uchida N</u> , Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, et al.	Mycophenolate and tacrolimus for graft- versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone.	Transplant ation	92(3)	366-71	2011
Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, <u>Uchida N</u> , Izutsu K, Wake A, et al.	Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome.	Am J Respir Crit Care Med. 2011	184(2)	279-80	2011
Yamamoto H, Kato D, <u>Uchida N</u> , Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.	Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia.	Blood	117	3240-3242	2011
Masuoka K, <u>Uchida N</u> , Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.	What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML.	Bone Marrow Transplant ation	46	619-620	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, <u>Uchida N</u> , Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T.	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117	2113-2120	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosawa S, Yamaguchi T, <u>Uchida N</u> , Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	17	401-411	2011
Tanimoto T, <u>Uchida N</u> , Kodama Y, Teshima T, Taniguchi S.	Safety of workers at the Fukushima Daiichi nuclear power plant.	Lancet	377 (9776)	1489-90	2011
Takagi S, Ota Y, <u>Uchida N</u> , Takahashi K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Ohashi K, Taniguchi S.	Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis.	Blood	116(4)	649-52	2010
Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, <u>Uchida N</u> , Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F.	Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML.	Sci Transl Med	2(17)	17-19	2010
Nishida A, Yamamoto H, Ohta Y, Karasawa M, Kato D, <u>Uchida N</u> , Wake A, Taniguchi S.	T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic PBSC transplantation.	Bone Marrow Transplant	45(8)	1372-1374	2010

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Akiyama H, Miyamura K, Mori T, <u>Nakao S.</u>	The recipient PTPN22 – 1123C/C genotype predicts acute graft-versus-host disease after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for hematologic malignancies.	Biol Blood Marrow Transplant	19(2)	240-6	2013
Ishiyama K, Okumura H, Yamazaki H, Kondo Y, Waseda Y, Kotani T, Takami A, <u>Nakao S.</u>	Intensive chemotherapy for a relapsed ALL patient who received living-donor lobar lung Transplantation.	Bone Marrow Transplant	47(1)	135-6	2012
Ishiyama K, Katagiri T, Ohata K, Hosokawa K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, <u>Nakao S.</u>	Safety of pre-engraftment prophylactic foscarnet administration after allogeneic stem cell transplantation.	Transpl Infect Dis	14(1)	33-9	2012
Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, <u>Nakao S.</u> , Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Atsuta Y, Sakamaki H.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis.	Leukemia	26(3)	461-4	2012
Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, <u>Nakao S.</u> , Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H.	Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant.	Leukemia	26(6)	1416-9	2012
Hosokawa K, Yamazaki H, Nishitsuji M, Kobayashi S, Takami A, Fujimura M, <u>Nakao S.</u>	Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia.	Intern Med	51(2)	195-8	2012
Espinoza JL, Takami A, Yoshioka K, Nakata K, Sato T, Kasahara Y, <u>Nakao S.</u>	Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions.	Haematologica	97(9)	1295-303	2012



著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohata K, Yamazaki H, Asakura H, Shimadoi S, <u>Nakao S.</u>	Tamibarotene-induced low-grade reversible intravascular coagulation in a patient with acute promyelocytic leukemia.	Thromb Res	129(2)	213-4,	2012
Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <u>Nakao S.</u>	Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies.	PLoS One	6(8)	e23827	2011
Ohata K, Iwaki N, Kotani T, Kondo Y, Yamazaki H, <u>Nakao S.</u>	An Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma in a patient treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for hepatitis-associated aplastic anemia.	Acta Haematol	127	96-99	2011
Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K, Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, <u>Nakao S.</u>	Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia.	Blood	15:118 (25)	6601-9	2011
Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, Aoki G, Ueda M, Matano S, Takami A, Yamazaki H, Sawazaki A, Yamauchi H, Yoshida T, <u>Nakao S.</u>	Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study.	Ann Hematol	90(10)	1209-17	2011
Kasahara I, Nishio M, Endo T, Fujimoto K, Koike T, Sugimori N, Katagiri T, <u>Nakao S.</u>	Sustained trilineage hematopoietic recovery in a patient with refractory anemia, del(13)(q12q22), and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells treated with immunosuppressive therapy.	Leuk Res	35(9)	e147-8	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, <u>Nakao S</u> , Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T.	Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes.	Cancer Sci	102(9)	1680-6	2011
Takamatsu H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Saikawa Y, Yachie A, Koizumi S, Kojima S, <u>Nakao S</u> .	Aplastic anemia successfully treated with rituximab: the possible role of aplastic anemia-associated autoantibodies as a marker for response.	Eur J Haematol	86(6)	541-5	2011
Sekiya A, Morishita E, Karato M, Maruyama K, Shimogawara I, Omote M, Wakugawa Y, Shinohara M, Hayashi T, Kadohira Y, Asakura H, <u>Nakao S</u> , Ohtake S.	Two case reports of inherited antithrombin deficiency: a novel frameshift mutation and a large deletion including all seven exons detected using two methods.	Int J Hematol	93(2)	216-9	2011
Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, <u>Nakao S</u> , Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Valentine ME, Khursigara G, Ozawa K, Omine M.	Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial.	Int J Hematol	93(1)	36-46	2011
Katagiri T, Qi Z, Ohtake S, <u>Nakao S</u> .	GPI-anchored protein-deficient T cells in patients with aplastic anemia and low-risk myelodysplastic syndrome: implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure.	Eur J Haematol	86(3)	226-36	2011
Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <u>Nakao S</u> .	A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT.	Bone Marrow Transplant	46(11)	1455-63	2011

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohata K, Espinoza JL, Lu X, Kondo Y, <u>Nakao S.</u>	Mycophenolic acid inhibits NK cell proliferation and cytotoxic function: A possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	17(2)	205-213	2011
Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, <u>Nakao S.</u>	A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies.	Bone Marrow Transplant	46(2)	238-243	2011
Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, <u>Nakao S.</u> Motoyama N, Hirao A.	TGF-β-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia.	Nature	463 (7281)	676-80	2010
Lu X, Ohata K, Kondo Y, Espinoza JL, Qi Z, <u>Nakao S.</u>	Hydroxyurea upregulates NKG2D ligand expression in myeloid leukemia cells synergistically with valproic acid and potentially enhances susceptibility of leukemic cells to natural killer cell-mediated cytotoxicity.	Cancer Sci	101(3)	609-15	2010

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishikawa T, Miyahara E, Horiuchi M, Izumo K, Okamoto Y, Kawai Y, <u>Kawano Y</u> , Takeuchi T.	Benzene Metabolite 1,2,4-Benzenetriol Induces Halogenated DNA and Tyrosines Representing Halogenative Stress in the HL-60 Human Myeloid Cell Line.	Environ Health Perspect	120(1)	62-67	2012
Kodama Y, Okamoto Y, Hashiguchi T, Shinkoda Y, Nishikawa T, Tanabe T, <u>Kawano Y</u> .	Vascular endothelial growth factor corrected by the platelet count and hematocrit is associated with the clinical course of aplastic anemia in children.	Int J Hematol	95	494-499	2012
Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Sawa D, <u>Kawano Y</u> , Okamura J.	The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: Long-term outcomes.	Pediatr Transplant	16(7)	722-8	2012
Nishikawa T, Okamoto Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kodama Y, Kakihana Y, Goto M, <u>Kawano Y</u> .	Acute respiratory distress syndrome as an initial presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis after induction therapy for acute myeloid leukemia.	Pediatr Hematol Oncol.	28(3)	244-248	2011
Nishikawa T, Izumo K, Miyahara E, Horiuchi M, Okamoto Y, <u>Kawano Y</u> , Takeuchi T.	Benzene Induces Cytotoxicity without Metabolic Activation.	J Occup Health	53	84-92	2011
Nishikawa T, Okamoto Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Kodama Y, Higashi M, Hirano H, Arita K, <u>Kawano Y</u> .	Unexpectedly high AUC levels in a child who received intravenous busulfan before stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	45(3)	602-604	2010