

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
第二世代 TKI による CML 治療

研究分担者：松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科・教授）

研究要旨：慢性期の慢性骨髄性白血病（CML-CP）の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の登場により画期的に改善し、現在の課題はチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）によって CML-CP が治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代 TKI のイマチニブより強力な第二世代 TKI のニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CP を治癒させるには、CML 細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際標準法での $4.5\log$ 減少 ($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4,5}$) をもって分子遺伝学的完全寛解 (CMR) とするのが一般的である。今回、CML の治癒に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) においてニロチニブとダサチニブで 18 ヶ月までの CMR 累積達成率を比較する多施設共同前方視的第三相ランダム化比較試験 CML212 試験を計画した。平成 24 年 5 月より症例登録を開始し、これまでに 91 施設の倫理委員会の承認を受け、241 例が登録された。また、探索的研究として 40 例の CML 細胞を用いた全エクソン解析を実施した。

A. 研究目的

慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML-CP) の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKI が *in vitro* で CML 幹細胞を死滅させないことから、TKI の投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response, CMR) を 2 年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止する STIM 試験が海外で実施され、イマチニブ中止後 12 ヶ月以上観察した 69 例中 27 例 (39%) が無再発であることが報告された。この結果から、TKI の単独投与であっても、CMR を達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CP が治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代 TKI であるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高い BCR-ABL 阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験において初発 CML-CP に対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)、分子遺伝学的大寛解 (MMR) の達成率でイマチニブに優り、初発 CML-CP に対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代 TKI を初発 CML-CP に対して投与した際には、観察期

間の中央値約 18 ヶ月時点で 97% 以上の症例で移行期 / 急性転化期への病期進行が回避される。

このように初発 CML-CP の治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題は TKI によって CML-CP が治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代 TKI のどちらの TKI がより高率に治癒させるのか、また、どのような症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CP を治癒させるためには、残存 CML 細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での $4.5\log$ 減少 ($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4,5}$) をもって CMR とするのが一般的で、CMR 達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。

今回、日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) において初発 CML-CP の治癒に向けて国際標準法による CMR の達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第三相ランダム化試験にて比較することを目的とした。本試験は CMR 達成効率を第二世代 TKI のニロチニブとダサチニブで比較する世界で唯一のランダム化試験である。また、副次的評価項目として薬剤血中濃度と CMR 達成の関係性を解析することも計画した。探索的研究として 40

例の CML 細胞の全エクソン解析を計画した。

本試験の結果、CML の治療にニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。

[厚生労働行政の課題との関連性]

本試験は、引き続き実施予定の薬剤中止 (CML212 STOP) 試験への登録可能症例を蓄積することも目的としており、STOP 試験での TKI 中止後の無治療寛解維持 (treatment-free remission, TFR) 率は 50-70% と推定される。これらの試験によって日常診療でも TKI の中止が可能になれば、CML 患者において TKI 投与による身体的苦痛、経済的負担が消失し、患者の QOL は CML 発症前の状態に復する。医療経済的にもイマチニブ 430 億、ニロチニブ 60 億、ダサチニブ 80 億 (一部他疾患の金額も含む) という巨額の年間医療費のうちかなりの部分 (5,000 人で TKI が中止されると約 220 億) が削減される。さらに、CML 細胞の全エクソン解析により、TKI 治療を中止できる症例の選別が可能になれば、無駄な TKI の中止が回避できる。また、CML 治療に向けた新規治療法の開発が可能となる。

B. 研究方法

1. 試験の相とデザイン

初発 CML-CP に対するニロチニブとダサチニブの 18 ヶ月時点までの国際標準法による CMR の累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第Ⅲ相ランダム化比較試験。

2. 対象

16歳以上のECOG Performance Status(PS) 0~2で、肝、腎、心機能に重篤な合併症を有さない初発 CML-CP症例

3. 治療レジメン

対象症例をニロチニブ 300mg, 1日2回投与(bid)群とダサチニブ群 100mg, 1日1回投与(qd)群にランダム化割り付けする。その際、CMR 達成に最も影響する Sokal スコアについて両群で人数分布に偏りが生じないように、Sokal スコアを層別化因子として用いる。

効果不十分例や不耐容例では、プロトコール治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

4. エンドポイント

1) プライマリーエンドポイント

ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による 18 ヶ月時点までの CMR の累積達成率
評価法：全割付症例を解析対象として Intention to treat 解析を行う。

2) セカンダリーエンドポイント

① 両薬剤の安全性

② 両薬剤の治療継続性

③ 両薬剤の治療効果

治療開始後 12, 18, 24, 36 か月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果 [MMR, CMR, 2 回連続の CMR (Confirmed CMR) など]、無増悪生存率 (PFS)、無イベント生存率 (EFS)、全生存率 (OS)、治療開始後 12, 18, 24, 36 か月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet (ELN) 2009 の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

④ 両薬剤の Sokal スコア、EUTOS スコア別の治療効果

⑤ 両薬剤投与時の *BCR-ABL* 遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

3) 探索的エンドポイント

① 両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性

② CML 細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係

③ 正常細胞のゲノム DNA における治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) などの有無を全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

5. 予定登録症例数と研究期間

1) 予定登録症例数：450 例

2) 予定登録期間：平成 24 年 5 月より 2 年半

3) 追跡期間：登録後 36 ヶ月 (全研究期間 5 年半)

本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、36 ヶ月間を追跡期間とした。

(倫理面への配慮)

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言 (1964年、以後1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーセットウエスト、2000年エジンバラ、2008年ソウル各世界医師会総会、2013年フォルタレザ、ブラジルにて修正)、疫学研究の

倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省：平成13年3月29日作成、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）に従って本研究を実施した。

本試験は介入試験であるため、施設倫理委員会での承認を経たのち、担当医は施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で得て試験に登録した。また、JALSGホームページ上で、これらの研究が実施されていること、その意義、目的、方法、試験不参加の表明方法、研究参加施設、連絡先についても公開した。

臨床情報および臨床検体の取扱いは、登録時に付与される登録番号および遺伝子解析番号によって各施設で匿名化を行い、個々の研究・検査実施機関およびJALSGデータセンター・検体保存センターにおける個人情報の匿名化を担保した。本研究で収集される情報には、参加施設やその職員の有する患者情報に不正なアクセスをしない限り、第三者が直接患者を同定できるもの（氏名、生年月日、住所など）は含めなかった。

本研究で実施される臨床試験での治療法は、標準的な治療法であるが、患者の安全性を確保するために、適格基準・除外基準を厳密に定義するとともに、倫理的・科学的観点から、有効性、安全性を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置した。特に有害事象情報は重要度に応じて急送報告、通常報告を設け、患者の安全性を担保した。また、重篤な有害事象については効果・安全性委員会に諮問するなど適切に対処した。

C. 研究結果

平成24年5月より症例登録を開始し、これまでに91施設の倫理委員会の承認を受け、目標症例数450例のうち241例が登録された。これら登録例の臨床データは順調に集積されつつあり、一部の症例は主要評価項目の浄化を行う18ヶ月時点を経過した。

探索的エンドポイントの1つであるCML細胞の全

エクソン解析については、小川誠司教授（京都大学医学研究科血液腫瘍学）の研究室において40例の初発時のCML細胞と頬粘膜DNAを用いて実施した。

D. 考察

本研究では大規模な第Ⅲ相試験を実施しており、観察期間も長いことから、まだ結果は得られていない。しかし、症例は順調に集積されており、引き続き実施するSTOP試験の結果を併せると、CML治癒に向けてニロチニブとダサチニブのどちらがより有効かが明らかになる。また、臨床試験の結果と全エクソン解析の結果を統合することにより、CML-CP治癒に向けたより有効な治療戦略の構築が可能となる。

E. 結論

第二世代TKIによるCML治癒に向けた世界で唯一のランダム化試験を計画し、実施した。また、これまでに報告のない、CML細胞の全エクソン解析を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanimura A, Shibayama H, Hamanaka Y, Fujita N, Ishibashi T, Sudo T, Yokota T, Ezoe S, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y. An anti-apoptotic molecule Anamorsin is essential for both development and/or maintenance of hematopoietic stem cells and microenvironments to support fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol*. Jan 15, 2014, online publication.
2. Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity* 38:1105-1115, 2013.
3. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Experts in Chronic Myeloid Leukemia*. *Blood* 121:4439-4442, 2013.
4. Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura

- Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol* 97:491-497, 2013
5. Rai S, Matsuda M, Yamairi N, Eguchi G, Iwanaga T, Morita Y, Tanaka H, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a young patient with Richter syndrome presenting with chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with different cell origins. *Intern Med* 52:273-276, 2013.
 6. Kumode T, Ohyama Y, Kawauchi M, Yamaguchi T, Miyatake J, Hoshida Y, Tatsumi Y, Matsumura I, Maeda Y. Clinical importance of human herpes virus-8 and human immunodeficiency virus infection in primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54:1947-1952, 2013.
 7. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 26: 303-311, 2012.
 8. Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T. The clathrin assembly protein PICALM is required for erythroid maturation and transferrin internalization in mice. *PLoS One*. 2012;7:e31854.
 9. Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 418:811-817, 2012.
 10. Ohyashiki K, Katagiri S, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo T. Increased natural killer cells and decreased CD3(+)CD8(+)CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib. *Br J Haematol* 157:254-256, 2012.
 11. Kawanishi K, Ohyama Y, Kanai Y, Hirase T, Tanaka H, Miyatake J, Tatsumi Y, Ashida T, Nakamine H, Matsumura I. Sub-acute demyelinating polyradiculoneuropathy as an initial symptom of peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). *Intern Med* 51:2015-2020, 2012.
 12. Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Matsumura I, Maeda Y. Interleukin-8 in the pathogenesis of primary central nervous system lymphoma in association with HIV infection. *Hematology* 17:144-150, 2012.
 13. Maeda Y, Kawauchi M, Miyatake J, Hirase C, Yamaguchi T, Matsumura I. Effects of tamibarotene for the treatment of adult T cell leukemia. *Ann Hematol* 91:629-631, 2012.
 14. Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology* 60: 924-932, 2012.
 15. Shibata M, Ezoe S, Oritani K, Matsui K, Tokunaga M, Fujita N, Saito Y, Takahashi T, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y. Predictability of the response to tyrosine kinase inhibitors via in vitro analysis of Bcr-Abl phosphorylation. *Leuk Res* 35:1205-1211, 2011.
 16. Fujita J, Mizuki M, Otsuka M, Ezoe S, Tanaka H, Satoh Y, Fukushima K, Tokunaga M, Matsumura I, Kanakura Y. Myeloid neoplasm-related gene abnormalities differentially affect dendritic cell differentiation from murine hematopoietic stem/progenitor cells. *Immunol Lett* 136:61-73, 2011.
 17. Maeda Y, Sasakawa A, Hirase C, Yamaguchi T, Morita Y, Miyatake J, Uruse F, Nomura S, Matsumura I. Senescence induction therapy for the treatment of adult T-cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52:150-152, 2011.
 18. Morita Y, Ohyama Y, Rai S, Kawauchi M, Yamaguchi T, Shimada T, Tatsumi Y, Ashida T, Maeda Y, Matsumura I. A case of chronic myelomonocytic leukemia who developed pericardial effusion during stably controlled leukocytosis. *Intern Med* 50:1737-1740, 2011.
 19. Morita Y, Shimada T, Yamaguchi T, Rai S, Hirase C, Emoto M, Serizawa K, Taniguchi Y, Ojima M, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I.

- Cytokine profiles in relapsed multiple myeloma patients undergoing febrile reactions to lenalidomide. *Int J Hematol* 94:583-584, 2011.
20. Saito Y, Shibayama H, Tanaka H, Tanimura A, Matsumura I, Kanakura Y. PICOT is a molecule which binds to anamorsin. *Biochem Biophys Res Commun* 408:329-333, 2011.
 21. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液専門医テキスト (日本血液学会編集, 南光堂, 東京) pp209-216, 2011.
 22. 松村 到. CMLの病態と診断. 白血病・リンパ腫・骨髄腫 (木崎昌弘編集, 中外医学社, 東京) pp256-262, 2011.
 23. 田中宏和, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液病ガイドライン update. 血液フロンティア, Vol 22: 355-363, 2012.
 24. 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 今日の治療指針 (江口 徹, 北原光夫, 福井次夫編集, 医学書院, 東京) pp582-584, 2012.
 25. 田中 宏和, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期 CML に対する治療方針. EBM 血液疾患の治療 2013-2014. (金倉 讓, 木崎 昌弘, 鈴木 律朗, 神田 善伸編集, 中外医学社, 東京), pp168-172, 2012.
 26. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性期の慢性骨髄性白血病の病因・病態. 造血器腫瘍学 (金倉 讓編集, 日本臨床社, 大阪), pp293-297, 2012.
 27. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病の治療. 造血器腫瘍学 (金倉 讓編集, 日本臨床社, 大阪), pp298-303, 2012.
 28. 松村 到. CML 治療の到達点と今後. 血液フロンティア, Vol 23: 21-24, 2013.
 29. 平瀬 主税, 松村 到. 初発慢性期 CML に対する至適治療とその効果判定. 血液フロンティア, Vol 23: 33-43, 2013.
 30. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療. 日本検査血液学会雑誌, Vol 14: 1-8, 2013.
 31. 平瀬 主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 臨床と研究, Vol 90: 48-56, 2013.
 32. 田中宏和, 松村 到. 白血病. *Animus*, Vol 75: 11-15, 2013.
 33. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の診断と治療. 日本癌治療学会学術集会エディケイショナルブック, Vol 48: 358-387, 2013
 34. 平瀬主税, 松村 到. 慢性骨髄性白血病. 血液症候群Ⅲ (田村和男編集, 日本臨床社, 大阪), pp67-72, 2013.
 35. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療 (松村 到, 金倉 讓編集, 中山書店, 東京), pp160-167, 2013.
 36. 田中 宏和, 松村 到. 初発慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療 (松村 到, 金倉 讓編集, 中山書店, 東京), pp250-259, 2013.
 37. 田中 宏和, 平瀬 主税, 松村 到. イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療 (松村 到, 金倉 讓編集, 中山書店, 東京), pp260-267, 2013.
 38. 田中 宏和, 平瀬 主税, 松村 到. 移行期, 急性転化期の慢性骨髄性白血病. ここまできた白血病/MDS 治療 (松村 到, 金倉 讓編集, 中山書店, 東京), pp268-272, 2013.
 39. 宮武 淳一, 平瀬 主税. 慢性骨髄性白血病. 臨床腫瘍プラクティス, Vol 10: 43-46, 2014.
 40. 平瀬 主税, 田中 宏和, 松村 到. 第三世代チロシンキナーゼ阻害薬ポナチニブの有効性と安全性. *Annual Review 血液* 2014 (高久文磨, 小澤 敬也, 坂田洋一, 金倉 讓, 小島 勢二編集, 中外医学社, 東京) pp 110-116, 2014.
2. 学会発表
 1. 松村 到. 慢性骨髄性白血病の治療. 第 100 回 教育講演 近畿血液学地方会 2013 年 11 月 30 日 大阪.
 2. Itaru Matsumura, Shiho Wakase, Tetuya Nagase, Kojiro Shimozuma. cost-effectiveness of nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日~13 日 札幌.
 3. Tatuya Kawaguchi, Naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae, Takuro Irokawa, Chikako Makikawa, Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawahara. Tassigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第 75 回日本血液学会学術集会 2013 年 10 月 11 日~13 日 札幌.

4. Yasuhiro Maeda, Takahiro Kumode, Go Eguchi, terufumi Yamaguchi, Itaru Matsumura. Clinical importance of drug adherence in tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic phase CML. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日～13日 札幌.
5. Tatuya Kawaguchi, naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo Harigae, Takuro Irokawa, Chikako Makikawa, Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawahara. Tassigna® post-marketing surveillance 816 CML patients at 371 sites in Japan. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日～13日 札幌.
6. Tetuya Fukuda, Hirohisa Nakamae, Hirohiko Shibayama, Mineo Kurokawa, Chiaki Nakaseko, Yoshinobu Kanda, Tadashi Nagai, Kazunori Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda, Taro Amagasaki, Kazuo Ito. nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-CP:ENESTnd 48-month update in Japanese patients. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日～13日 札幌.
7. Koichi Miyamura, Toshihiro Miyamoto, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei Kubo, Junishi Tsukada, Taro Amagasaki, Midori Kondo, Eiji Kawahara, Masamitsu Yanada. Nilotinib in response (SoR) to imatinib (IM):SENSOR 12-month data. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日～13日 札幌.
8. Shinya Rai, Hirokazu Tanaka, Mai Suzuki, Akira Tanimura, Keiko Matsui, Tishio Watanabe, Yuzuru Kanakura, Itaru Matsumura. CALM links cytokine signals to hematopoietic cell growth and survival by regulating intracellular trafficking of receptor tyrosine kinases. 第18回欧州血液学会 2013年6月13日～16日 ストックホルム.
9. 神田善伸、柴山浩彦、黒川峰夫、永井 正、大西一功、松村 到、松田 晃. Nilotinib vs. imatinib for newly-diagnosed CML-Cp:36-month update with PK analysis in Japanese pts. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 京都.
10. Naoto Takahashi、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、張替秀郎. Tassigna® special investigation report in 622 Japanese patients at 303 sites. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 京都.
11. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro Kumode, Takashi Yamaguchi, Kazunama Ohyashiki, Itaru Matsumura, Characteristics of CML patients with long remission more than 2 years after STIM. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19日～21日 京都 .
12. Toshihiro Miyamoto, Koichi Miyamura, Mineo Kurokawa, Mitsune Tanimoto, Kazuhito Yamamoto, Masafumi Taniwaki, Shinya Kimura, Kazuma Ohyashiki, Tatsuya Kawaguchi, Itaru Matsumura, Tomoko Hada, Hisashi Tsurumi, Tomoki Naoe, Masayuki Hino, Seiji

- Tadokoro, Kuniaki Meguro, Hideo
Hyodo, Masahide Yamamoto, Kohmei
Kubo, Junichi Tsukada, Midori Kondo, Taro
Amagasaki, Eiji Kawahara, Masamitsu
Yanada. Nilotinib in CML patients with
suboptimal response to imatinib: Early
results from the SENSOR study. 第74回
日本血液学会学術集会 2012年10月19日
～21日 京都 .
13. Naoto Takahashi, Tatsuya Kawaguchi,
Itaru Matsumura, Mineo Kurokawa, Hideo
Harigae. Tasigna® special investigation
report in 622 Japanese patients at 303
sites. 第74回日本血液学会学術集会
2012年10月19日～21日 京都 .
14. Yoshinobu Kanda, Hirohiko Shibayama,
Mineo Kurokawa, Tadashi Nagai, Kazunori
Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira Matsuda.
Nilotinib vs. imatinib for
newly-diagnosed CML-Cp: 36-month update
with PK analysis in Japanese pts. 第74
回日本血液学会学術集会 2012年10月19
日～21日 京都 .
15. Yasuhiro Maeda, Yasuyo Ohyama, Takahiro
Kumode, Terufumi Yamaguchi, Kazuma
Ohyashiki, Itaru Matsumura.
Characteristics of CML patients with
long remission more than 2 years after
STIM. 74回日本血液学会学術集会 2012年
10月19日～21日 京都.
16. 松村 到. 白血病におけるバイオマーカー
研究. 第49回日本癌治療学会総会シン
ポジウム 2011年10月27日～29日 名古屋
17. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、
張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅
彦、本村義一. タシグナ特定使用成績調査
報告 (2011年1月31日までの収集症例よ
り). 第73回日本血液学会学術集
会. 2011年10月14日～16日 名古屋.
18. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi,
Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura.
Trial of imatinib discontinuation in
chronic myeloid leukemia patients. 第
73回日本血液学会学術集会. 2011年10月
14日～16日 名古屋.
19. Seiichiro Katagiri, Tetsuo Tauchi,
Yasuhiro Maeda, Itaru Matsumura, Taiichi
Kyo, Kazuma Ohyashiki. An immunological
indicator for discontinuation of
imatinib therapy. 第73回日本血液学会
学術集会. 2011年10月14日～16日 名古屋.
20. Masaru Shibata, Sachiko Ezoe, Keiko
Matsui, Yusuke Satoh, Akira Tanimura,
Itaru Matsumura, Kenji Oritani, Yuzuru
Kanakura. Predictability inhibitors of
the response to tyrosine kinase via in
vitro analysis of Bcr-Abl signal. 第73
回日本血液学会学術集会. 2011年10月14
日～16日 名古屋.
21. Masaya Kawauchi, Takahiro Kumode,
Kazunobu Kawanishi, Jun-ichi Miyatake,
Itaru Matsumura, Yasuhiro Maeda.
Efficacy of nilotinib in the early phase
after initiating imatinib treatment. 第
73回日本血液学会学術集会. 2011年10月
14日～16日 名古屋.
22. Yasuhiro Maeda, Masaya Kawauchi,
Jun-ichi Miyatake, Itaru Matsumura.
Trial of imatinib discontinuation in
chronic myeloid leukemia patients. 第
73回日本血液学会学術集会. 2011年10月
14日～16日 名古屋.
23. 高橋直人、川口辰哉、松村 到、黒川峰夫、
張替秀郎、小城なお子、色川卓朗、後藤雅

彦、本村義一. タシグナ特定使用成績調査報告 (2011年1月31日までの収集症例より). 第73回 日本血液学会学術集会. 2011年10月14日~16日 名古屋.

24. Chiaki Nakaseko, Hirhisa
Nakamae, Hirohiko Shibayama, Mineo
Kurokawa, Tstsuya Fukuda, Yoshinobu
Kanda, Tadashi Nagai, Kazunori
Ohnishi, Itaru Matsumura, Akira
Matsuda, Taro Amagasaki, Naoko Kojo, Kazuo
Ito. Nilotinib versus imatinib for
newly-diagnosed CML-CP: ENESTnd 24-month
update in Japanese patients. 第73回 日
本血液学会学術集会. 2011年10月14日~
16日 名古屋.
25. 松村 到. CMLに対する第二世代チロシン
キナーゼ阻害薬. 第73回 日本血液学会学
術集会教育講演. 2011年10月14日~16日
名古屋.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を
含む。)

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

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立

ALL 前向きコホートスタディ

研究分担者：今井陽俊（札幌北楡病院内科・血液内科 部長）

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で計画された。小児と共通の治療法である ALL202-U 試験の中間解析を行った。2002 年 9 月～2009 年 10 月まで 136 例が登録され評価可能な 134 例の完全寛解率は 94% (126/134) であり、ALL97 での 84% に比し有意に優れていた ($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は 3 例 (2.2%) であり、ALL97 での 10 例 (9.6%) より低率であった。5 年生存率は 79%、5 年寛解持続率も 69% と同年代の ALL97 に比して有意に良好であった。また、小児プロトコルを参考にしたフィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性 ALL を対象として ALL213 試験が開始された。細胞表面マーカー検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。平成 25 年 7 月から開始して、47 施設、15 例登録された。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）と共同研究とした。また、Ph 陽性 ALL においては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL213 試験が開始された。さらに、参加施設に発生した全 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究を開始し、99 施設 198 例が登録された。

A. 研究目的

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績向上のため、強力化学療法が試みられてきたが、成人の成績は寛解率 90%、長期生存率 30-40% が限界である。一方、小児では、寛解率が 90% 以上、長期生存率も 80% に達しようとしており、小児と成人との差は、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) やメソトレキサート (MTX) などの非骨髄抑制薬剤の量の違いであると指摘されている。そこで、小児と同じ ALL202-U 試験、JALSG T-ALL-211-U 試験を若年成人に対して試み、その安全性と有効性を検証する。また、L-ASP を増量した治療法を計画し (ALL 213 試験)、その安全性と有効性を検証しようとする。

一方、Ph 陽性 ALL を対象として従来の強力な化学療法とチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニ

ブを同時に投与する JALSG 202 試験を行ない CR 率は 96% と非常に高く、2 年生存率 58% と良好な成績が得られたが、治療開始早期の重篤な有害事象の発現の高さが指摘された。そこで、強力な寛解導入療法を避けて第二世代チロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ (DA) を併用した化学療法の有効性と安全性を検証する。

さらに、今後の新しい ALL 治療の構築のために、本邦における 15 歳以上の未治療 ALL を全例登録し、その予後を把握する前向き研究を計画する。

B. 研究方法

1. ALL202 試験

1) ALL202-U 試験

15 歳以上 25 歳未満の Ph 陰性成人 ALL 未治療症例

を対象とした。JACLS（小児白血病研究会）との共通プロトコールで治療するが、一週間のプレドニン（PSL）先行投与（day 1のMTX髄注も含む）の反応性による層別化治療は行わず、1アームでの治療とした。寛解導入療法はビンクリスチン（VCR）、ピラルビシン（THP-ADR）、シクロフォスファミド（CPM）、デキサメタゾン（DEX）の4剤で開始し、day 8からL-ASP 6,000 KU/m²を8回投与する。地固め療法では、CPM、THP-ADRにシタラビン（Ara-C）、6メルカプトプリン（6MP）を加え、次の聖域治療（sanctuary therapy）では、大量（3g/m²）MTXを用いた。その後再寛解導入療法と再地固め療法を行い、2年間の維持療法とした。中枢神経系（CNS）への治療は、初診時CNS病変陽性であれば12Gyの頭蓋放射線照射を行い、陰性の場合には化学療法剤の髄注を第64週まで行った。

2) ALL202-0試験

25歳以上65歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例を対象とした。寛解導入療法では、CPM、ダウノルビシン（DNR）、VCR、PSLの4剤で開始し、day9からL-アスパラギナーゼ（L-ASP）を加える治療とした。寛解後療法で大量（3g/m²）MTXと中等量（500mg/m²）MTXの無作為割り付けを行った。

2. ALL213 試験

細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph陰性ALLをB-、T-、Burkitt-ALLに分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25歳未満のT-ALLは、JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ）と共同研究とした。

1) Ph(-)B-ALL213 試験

対象は、未治療の成人Ph陰性ALLで、年齢は15歳以上65歳未満とした。寛解導入療法は一週間のPSL先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASPの5剤を用い、L-ASPは40,000KU/m²と増量し、地固め療法でのL-ASPも90,000KU/m²と増量する小児様治療とした。主要評価項目は3年無イベント生存

率（Event Free Survival: EFS）で、目標症例数は、4年間で160例である。

2) T-ALL213-0 試験

25歳以上65歳未満の未治療のT-ALLに対して、寛解導入療法はPh(-)B-ALL213と同様に一週間PSL先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASPの5剤を用い、L-ASPは40,000KU/m²と増量した。地固め療法でネララビンを組み込んだ治療とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、4年間で28例である。

3) T-ALL211-U 試験

15歳以上25歳未満の未治療のT-ALLは、JPLSGと共同研究で、PSL先行投与、寛解導入療法および早期強化療法の反応性により層別化して治療を行う。ネララビンを組み込み、さらにL-ASPを連続集中投与する治療法である。また、小児と若年成人との間に有害事象割合や治療成績を比較し、差が見られた場合はその原因を検討する。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、JPLSGと共同で147例である。

4) Burkitt-ALL213 試験

15歳以上65歳未満の未治療のBurkitt-ALLに対して、大量MTX（1g/m²）と大量（2g/m²x2）Ara-Cにリツキシマブを併用するR-HyperCVAD療法とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、7年間で21例である。

3. Ph+ALL213 試験

ALL213に登録された症例の中でキメラ遺伝子スクリーニング検査によりPh陽性の症例を対象とした。寛解導入療法は、PSL先行治療に引き続きPSLの投与を継続しday8よりDAを4週間投与する。

強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSLの4剤にDAを併用する。54歳以下で適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。移植前の微小残存病変が陰性の場合には移植後のDAは投与しないこと

とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、2年半で77例である。

4. ALL CS-12 試験

15歳以上のすべての未治療 ALL 患者を登録し、(1) ALL 患者の5年生存率 (2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響 (3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響 (4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム (5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認 (6) 化学療法の実施状況 (7) 化学療法による寛解持続期間をエンドポイントとする、前向き臨床観察研究である。

(倫理面への配慮)

ALL CS-12 試験以外の登録は、患者本人に対して説明を行い、同意を文書で取得してからとした。また、ALL CS-12 試験は、JALSG のプロトコル審査委員会で承認され、研究施設の参加はそれぞれの研究施設での倫理委員会または IRB の承認が必要である。

C. 研究結果

1. ALL202-U 試験

1) ALL202-U 試験

2002年9月～2009年10月までに136例が登録され、男性77例(56%)、女性59例(44%)で、年齢中央値は19歳。

評価可能な134例のうち、寛解導入療法後に完全寛解となったのは121例、非完全寛解10例、早期死亡3例であった。非完全寛解症例10例のうち、地固め療法1コース後に完全寛解となったのは5例、非完全寛解3例、プロトコル離脱2例であった。完全寛解率は94%(126/134)であり、ALL97での完全寛解率84%に比し有意に優れていた($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は3例(2.2%)であり、ALL97での10例(9.6%)より低率であった。

寛解導入期間の非血液毒性では、肝機能障害の頻度が最も高かったが、Grade1-2と軽度である症例が大半であった。重篤な有害事象(Grade3-4)としては発熱性好中球減少が58例(43.9%)と最も多く、DICが18例(13.6%)、敗血症が17例(12.9%)に見られた。L-ASPの副作用として危惧される膵炎は9例(6.8%)に見られ、うち2例がGrade4であった。

地固め療法期間、維持療法期間中の重篤な有害事象では、発熱性好中球減少が最も多く、特に地固め療法(41.7%)および再地固め療法(63.3%)時に多く見られた。その他、AST/ALT上昇、敗血症の頻度が高く、維持療法時の有害事象としてはAST/ALT上昇(21.5%)が最も多かった。

同一プロトコルである小児症例対象のALL-02 HR 試験と比較した。発熱性好中球減少は、治療期間のすべての時期において小児(JACLS ALL-02 HR)とAYA年代(JALSG ALL202-U)で同等であった。AYA年代の再寛解導入治療において、小児と比較し膵炎(Grade3-4)が有意に多かった(5.8% vs 0.9%, $p < 0.05$)が、その他有害事象の頻度はほぼ同等であった。

観察期間中央値4.1年での5年生存率は79%であり、同年代のALL97研究での64%に比して有意に良好であった。また、観察期間中央値3.9年での5年寛解持続率も69%とALL97の52%より有意に良好であった。

2) ALL202-0 試験

2011年1月までに359例が登録され、寛解後療法での大量MTXと中等量MTXとの無作為割り付けが目標症例数を超したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

2. ALL213 試験

平成25年7月から施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph(-)B-ALL213試験の登録施設は47施設、登録症例は12例、T-ALL211-0試験の登録施設は44施設、

登録症例は1例、T-ALL211-U試験の登録施設は35施設、登録症例は2例、Burkitt-ALL213試験の登録施設は43施設、登録症例は0例であった。

3. Ph+ALL213試験

平成25年11月から施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph+ALL213試験の登録施設は6施設、登録症例は0例であった。

4. ALL CS-12試験

平成24年4月から施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、ALL-CS-12試験の登録施設は99施設、登録症例は198例であった。

D. 考察

ALL202-Uの中間解析結果から、若年成人での小児プロトコルによる完全寛解率は、成人プロトコルを凌駕する可能性があり、また寛解導入中の死亡率は低いので、今後の長期成績の結果にもよるが、有用な治療法と考えられる。

一方、若年成人でも脾炎の比率が小児例より高く、より詳細な解析が必要と考えられる。

また、小児プロトコルを参考にしたALL213試験により、成人、とくに25歳以上の症例に対する安全性と有効性に関するデータが蓄積されれば、標準的治療法の確立につながる。

さらに、介入試験に登録されない症例を含めて、造血幹細胞移植療法の影響を明らかにすることは、移植の適応を検証するために重要な課題である。

E. 結論

若年成人 ALL に行った小児プロトコル (ALL202-U 試験) は、寛解導入療法の成績および生存率・寛解持続率ともに良好で、死亡率も低かった。また、小児治療を参考として計画されたプ

ロトコル (ALL213 試験) により、予後不良と考えられている成人 ALL の治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2011;117(7):2113-2120.
- 2) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. : A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 2011;25:259-265.
- 3) 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 myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2011;17(3):401-411.
- 4) Uenogawa K, Hatta Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S, Yamamoto T, Takeuchi J: Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Mol Med.* 2011 Nov;28(5):835-839.
 - 5) 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 monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.* 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
 - 6) Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horikoshi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J. : Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient. *J Hematol Oncol.* 2012 Jan 24;5:1
 - 7) 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 monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica.* 2012 Jun;97(6):915-8.
 - 8) 竹内仁 : 成人急性リンパ性白血病患者の第一寛解期での造血幹細胞移植は一部の症例に限定すべきか?。 *臨床血液* 2012;53(6):604-607.
 - 9) Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Tamura H, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. : Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: A multicenter validation study. *Leuk Res.* 2012;36(10):1229-1236.
 - 10) Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J: Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A. *Oncol Rep.* 2012;28(5):1875-1882.
 - 11) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. : Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk lymphoma.* 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
 - 12) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. : The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone marrow Transplant*

2013 Feb 4. [Epub ahead of print]

- 13) Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H and Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1513-1518
2. 学会発表
 - 1) 竹内 仁 : 成人 ALL 患者の第一寛解期の造血幹細胞移植はハイリスク症例に限定すべきである. 第 73 回日本血液学会総会シンポジウム. 臨床血液 2011;52:185.
 - 2) Yoshihiro Hatta, Koiti Inokuchi, Takashi Kumagai, Kazuteru Ohashi, Atsushi Shinagawa, Jin Takeuchi, Shinichiro Okamoto, Hisashi Wakita, Yasuji Kouzai, Yukari Shirasugi, Chikashi Yoshida, Koji Oba, Junichi Sakamoto, and Hisashi Sakamaki ; Dasatinib Induces a Higher Molecular Response in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Imatinib Failure Than in Western Populations: Kanto CML Study. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4448.
 - 3) Yujin Kobayashi, Yoshihiro Hatta, Jin Takeuchi, Kyoko Fujiwara, Yui Shinojima, Hiroyuki Kawashima, Jun Igarashi, and Hiroki Nagase ; Analysis of Methylation Status of ZAR1, GATA4, CDH22, SOX3, SLC16A5, PFN2, EHD3 and TBPL1 in Hematological Malignancies. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4631
 - 4) 竹内 仁 : 成人 ALL の治療方針 第 74 回日本血液学会総会 教育講演. 臨床血液 2012;53:1528-1537.
 - 5) Koichiro Minauchi, Masato Obara, MD, Takahide Ara, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, and Masahiro Imamura. Aclarubicin, Low-Dose Cytarabine Combined With G-CSF (CAG) Regimen For Patients Previously Treated Or Ineligible For Intensive Chemotherapy With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrom: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
 - 6) Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, Kiyotoshi Imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoshiko Atsuta, Shinichiro Okamoto; Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
 - 7) Takahiro Kato, Rika Kihara, Norio Asou, Shigeki Ohtake, Syuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Yukiyasu Ozawa, Noriko Usui, Heiwa Kanamori, Toru Kiguchi, Kiyotoshi Imai, Nokuni Uike, Fumihiko Kimura, Kunio Kitamura, Chiaki Nakaseko, Kosuke Nakaseko, Kosuke Tsuboi, Akihiro Takeshita, Fumihiko Ishida, Hitoshi Suzushima, Yuichi Kato, Hiroshi Miwa, Norio Kaneda, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML: The 75th Annual

- Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 8) Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 9) Koichiro Minauchi, Kanako Shima, Teiichi Hirano, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Shuichi Ota, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Elevation of ALP is a predictor of excellent response in myeloma patients treated with bortezomib: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 10) Takahide Ara, Shuichi Ota, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Prospective randomized study of ABK vs VCM for febrile neutropenic patients in refractory to CFPM: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 11) Akimi Akashi, Takeshi Kondo, Akio Mori, Kiyotoshi Imai, Satoshi Yamamoto, Yasutaka

Kakinoki, Takuto Miyagishima, Yutaka Tsutsumi, Yoshihito Haseyama, Masahiro Imamura, Takanori Teshima. Analysis of genetic status of AML patients with both NPM1 and CEBPA mutations: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

H23-25年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group	Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia(AML)-Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study	Cancer Science	102(7)	1358-1365	2011
Dobashi N, Usui N, Yano S, Yahagi Y, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Yokoyama H, Aiba K.	Administration schedule of daunorubicin for elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single-institute experience.	Jpn J Clin Oncol	41	820-824	2011
Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R.	Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study. Haematologica	Haematologica	96	174-176	2011
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinmai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.	A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor.	Leukemia	25	259-265	2011
Uenogawa K, Hatta Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S, Yamamoto T, Takeuchi J.	Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Int J Mol Med.	28	835-839	2011
Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T.	Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study.	Int J Hematol.	95	1026-1029	2012
Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R.	Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis	Int J Hematol.	93	745-749	2011
Kobayashi Y.	Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy.	Jpn J Clin Oncol	41	157-164	2011
Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y	Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts	Int J Hematol	94(1)	81-89	2011
Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y	Successful treatment of a chronic-phase T-315I ^r mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa	Int J Hematol	95(2)	209-213	2012
Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y	Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes	Int J Hematol	95(3)	232-238	2012
Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, Kiyoi H, Ohtake S, Naoe T.	Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia.	Cancer Sci		j1349-7006	2012
Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies.	Ann Oncol	22	1865-1871	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Atsuta Y., Morishima Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kobayashi N., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Mori T., Tsuchida M., Kawase T., Kawa K., Koda Y. and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	18	780-787	2012
Kanda J., Saji H., Fukuda T., Kobayashi T., Miyamura K., Eto T., Kurokawa M., Kanamori H., Mori T., Hidaka M., Iwato K., Yoshida T., Sakamaki H., Tanaka J., Kawa K., Morishima Y., Suzuki R., Atsuta Y. and Kanda Y.	Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study.	Blood	19	2409-2416	2012
Masaru Shibayama, Sachiko Ezo, Kenji Matsui, Masahiro Tokunaga, Natsuko Fujita, Yuri Saito, Takayuki Takahashi, Masayuki Hino, Itaru Matsumura, Yuzuru Kanakura	Predictability of the response to tyrosine kinase inhibitors via in vitro analysis of Bcr-Abl phosphorylation	Leukemia Research	35	1205-1211	2011
Satoh Y., Matsumura I., Tanaka H., Harada H., Harada Y., Matsui K., Shibata M.	C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells.	Leukemia.	26	303-311	2011
Ohyashiki K., Katagiri S.I., Tauchi T., Ohyashiki J.H., Maeda Y., Matsumura I., Kyo T.I.	Increased natural killer cells and decreased CD3(+) CD8(+) CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib.	Br J Haematol	157	254-256	2011
薄井 紀子	再発・治療抵抗性成人AMLに対するアプローチ	血液内科	63(5)	513-519	2011
白村 憲祐	MPNのリスク分類 (予後因子)	最新医学	66	2502-2511	2011
Nakamura S., Nagata Y., Tan L., Takemura T., Shibata K., Fujie M., Fujisawa S., Tanaka Y., Toda M., Makita R., Tsunekawa K., Yamada M., Yamaoka M., Yamashita J., Ohnishi K., Yamashita M.	Transcriptional repression of Cdc25B by IER5 inhibits the proliferation of leukemic progenitor cells through NF-YB and p300 in acute myeloid leukemia.	PLoS One.	6(11)	e28011	2011
Nakamura S., Takemura T., Tan L., Nagata Y., Yokota D., Hirano I., Shigeno K., Shibata K., Fujie M., Fujisawa S., Ohnishi K.	Small GTPase RAB45-mediated p38 activation in apoptosis of chronic myeloid leukemia progenitor cells.	Carcinogenesis	32(12)	1758-72	2011
Ono T., Miyawaki S., Kimura F., Kanamori H., Ohtake S., Kitamura K., Fujita H., Sugiura I., Usuki K., Emi N., Tamaki S., Aoyama Y., Kaya H., Naoe T., Tadokoro K., Yamaguchi T., Ohno R., Ohnishi K.	BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay.	Leuk Res.	35(5)	598-603	2011
Nakamura S., Yokota D., Tan L., Nagata Y., Takemura T., Hirano I., Shigeno K., Shibata K., Fujisawa S., Ohnishi K.	Down-regulation of Thanatos-associated protein 11 by BCR-ABL promotes CML cell proliferation through c-Myc expression.	Int J Cancer.	130(5)	1046-59	2012
Mizuta S., Matsuo K., Yagasaki F., Yujiri T., Hatta Y., Kimura Y., Ueda Y., Kanamori H., Usui N., Akiyama H., Miyazaki Y., Ohtake S., Atsuta Y., Sakamaki H., Kawa K., Morishima Y., Ohnishi K., Naoe T., Ohno R.	Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.	Leukemia.	25	41-7.	2011
Ishiyama K., Takami A., Kanda Y., Nakao S., 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.9.	Leukemia.	6	1416-9.	2012
Kuwatsuka Y., Kohno A., Terakura S., Saito S., Shimada K., Yasuda T., Inamoto Y., Miyamura K., Sawa M., Murata M., Karasuno T., Taniguchi S., Nagafuji K., Atsuta Y., Suzuki R., Fukumoto M., Naoe T., Morishita Y., the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy.	Cancer Sci.	103(9)	1688-1694.	2012
Ono T., Takeshita A., Kishimoto Y., Kiyoi H., Okada M., Yamauchi T., Tsuzuki M., Horikawa K., Matsuda M., Shinagawa K., Monma F., Ohtake S., Nakaseko C., Takahashi M., Kimura Y., Iwanaga M., Asou N., Naoe T.	Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia.	Cancer Science	103(11)	1974-1978	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121(16)	3095-3102	2013
Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horikoshi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J	Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient.	J Hematol Oncol	24:5:1	doi:10.1186/1756-8722-5-1	2012
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 monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission.	Haematologica	97(6)	915-918	2012
Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J	Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A.	Oncol Rep	28(5)	1875-1882	2012
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.	The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis.	Bone marrow Transplant		In press	2013
Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, Kagawa K, Furukawa T, Maeda Y, Shimoyama M, Ago H, Yamano Y, Yano S, Fujishima N, Takamatsu Y, Eto T, Hidaka M, Matsuoka H, Fukuda T.	Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy as Postremission Treatment in Non-M3 Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk	12	444-451	2012
Hiramoto N, Kobayashi Y, Nomoto J, Maruyama D, Watanabe T, Tochigi N, Furuta K, Takeda K, Chuman H, Yagyu S, Hosoi H, Tobinai K.	Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma.	Jpn J Clin Oncol.	43(4)	417-421	2012
Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, Sanada M, Maeshima AM, Taniguchi H, Hosoda F, Asakura Y, Munakata W, Sekiguchi N, Maruyama D, Watanabe T, Nakagama H, Takeuchi K, Tobinai K, Ogawa S, Kobayashi Y.	Deletion of the <i>TNFAIP3/420</i> gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma.	BMC Cancer.	12	457	2012
Munakata W, Nomoto J, Takahashi N, Taniguchi H, Maeshima AM, Asamura H, Tanosaki R, Heike Y, Fukuda T, Tobinai K, Kobayashi Y.	Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.	Am J Surg Pathol.	36(9)	1376-1384	2012
Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y	Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation.	J Biol Chem	288	9457-9467	2013
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes	Leuk Lymphoma	54(7)	1450-1458	2013
Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D	Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes	Blood	120(12)	2454-2465	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study	Blood	120(8)	1734-1741	2012
Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takayashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study	Blood	119(9)	2141-2148	2012
Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M	Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan	Cancer Sci	103(10)	1839-1847	2012
Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y	Successful treatment of a chronic-phase T-315I ^r mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa	Int J Hematol	95(2)	209-213	2012
Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y	Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes	Int J Hematol	95(3)	232-238	2012
Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R	Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study	Int J Hematol	96(1)	84-93	2012
Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y	Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia.	Haematologica		In press	2013
Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T	Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies.	J Infect Dis.		In press	2013
Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodera Y, Kato S, for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network	Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia.	Biol Blood Marrow Transplant	18	780-787	2012
Ito Y, Wakita A, Takada S, Mihara M, Gotoh M, Ohyashiki K, Ohtake S, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T	Phase 1 trial of gemtuzumab ozogamicin in combination with enocitabine and daunorubicin for elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-GML208 study.	Int J Hematol	96(4)	485-91	2012
Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y	NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun.	418(4)	811-817	2012
Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T	The Clathrin assembly Protein PICALM is Required for Erythroid Maturation and Transferrin Internalization in Mice	PLoS ONE	7(2)	e31854	2012
Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y	C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells.	Leukemia	26(2)	303-311	2012
Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, Yujiri T, Hata Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Takada S, Yokota A, Takatsuka Y, Tamaki S, Imai K, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Ohtake S, Ohnishi K, Naoe T	Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL.	Blood Cancer Journal	2	e72	2012